

Aus dem II. Physiologischen Institut
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. H. P. Koepchen

DIE EXPIRATORISCHE NEURONENPOPULATION
IM UNTEREN HIRNSTAMM DES HUNDES:
LOKALISATION, ABGRENZUNG UND
FUNKTIONELLE BEZIEHUNGEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ulrich Philipp

aus Lenggries

1973

Berlin 1972

Aus dem II. Physiologischen Institut der Freien Universität,
Berlin

Direktor: Prof. Dr. med. H.P. Koepchen

Die expiratorische Neuronenpopulation im unteren
Hirnstamm des Hundes: Lokalisation, Abgrenzung und
funktionelle Beziehungen. .

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ulrich Philipp
aus Lenggries

Berlin 1972

Referent: Prof. Dr. med. H.P. Koepchen

Korreferent: Prof. Dr. CERVOS-NAVARRO



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 19.7.1973

Inhaltsverzeichnis

Seite

A. Einleitung und historischer Überblick über die Lokalisationsversuche des Atemzentrums	21
<u>I. Zentrale Ausschaltung</u>	22
1. Ablation	22
2. Lokalisierte zentrale Ausschaltung	24
<u>II. Zentrale Reizung</u>	25
1. Elektrische Reizung	25
2. Nicht-elektrische Reizung	27
<u>III. Zentrale Ableitung von Aktionspotentialen</u>	28
B. Fragestellung	34
C. Methodik	36
<u>I. Versuchstiere</u>	36
<u>II. Operationstechnik</u>	36
1. Narkose	36
2. Katheter	36
3. Oesophagus-"Sonde"	36
4. Trachealtubus	37
5. Freilegung der Medulla oblongata	37
<u>III. Ableit- und Registriertechnik</u>	38
<u>IV. Auswertung der gespeicherten Meßwerte vom Magnetband</u>	41
<u>V. Koagulationstechnik</u>	41
<u>VI. Histologische Aufarbeitung</u>	42

	<u>Seite</u>
D. Befunde =====	42
<u>I. Suchgebiet</u>	42
<u>II. Klassifizierung der gefundenen Aktivität</u>	42
1. Expiratorische Aktivität	43
2. Inspiratorische Aktivität	43
3. "Übergangsaktivität"	43
4. Aktivität atemrhythmisch frequenzmodulierter Neurone	48
<u>III. Zahlenmäßige Verteilung der Ableitergebnisse</u>	49
<u>IV. Lagebeziehung der verschiedenen Typen neuronaler Aktivität</u>	50
1. Groblokalisation	50
2. Feinlokalisation	54
a) Erfassung der respiratorischen Aktivität	54
b) Lokalisationsmodus	56
c) E-Punkt-Kriterien	60
<u>V. Auswertung der histologischen Befunde</u>	61
1. Histologische Vermessungstechnik	61
2. Normierung	67
3. Schrumpfungsfaktor	68
E. Ergebnisse =====	68
<u>I. Lokalisatorische Ergebnisse</u>	68
1. Lage und Ausdehnung des expiratorischen Ge- biets	68
a) Räumliche Lage	68
b) "Elektrische Schichtdicke"	86
c) Abgrenzung gegen benachbarte Strukturen	87
d) Cytologische Zuordnung	90

	<u>Seite</u>
2. Inspiratorisches Gebiet	95
a) Räumliche Lage	95
b) Beziehung zum expiratorischen Gebiet	97
c) "Elektrische Schichtdicke"	99
3. Mischzone	101
a) Definition	101
b) Räumliche Lage	101
c) Typische Ableitbefunde	101
<u>II. Funktionelle Ergebnisse</u>	109
1. Klassifizierung der neuronalen Entladungsmuster	109
2. Beziehung zwischen Salvenbeginn expiratorischer Neurone und deren anatomischer Lage	109
3. "Trachealverschlusstest" und Succinylcholin-gabe	113
<u>F. Diskussion</u> =====	115
<u>I. Methodik</u>	
1. "Reitende" Elektroden	
2. Histologische Sicherung	
3. Negative Abgrenzung	
4. Faser- bzw. Neuronenaktivität	
<u>II. Funktionelles Verhalten</u>	
1. Primär- oder sekundär-atemrhythmische Eigenschaft expiratorischer Neurone	
2. Reizerfolge	
3. Einheitliche Reaktion auf Funktionsteste	
4. Verbindungen zum Kreislauf	
<u>III. Lokalisation</u>	
1. Geschlossenheit des Gebiets	
2. Trennung von expiratorisch und inspiratorisch tätigen Populationen	

3. Mischzone

4. Ausblick

G. Zusammenfassung

=====

128

Literaturverzeichnis

7

Abbildungsverzeichnis

16

Lebenslauf

132

Literaturverzeichnis

1. ACHARD, O. et V.M. BUCHER: Courants d'action bulbaires à rythme respiratoire.
Helv. Physiol. Acta 12, 265 (1954)
2. AMOROSO, E.L., F.R. BELL and H. ROSENBERG: The localization of respiratory regions in the rhombencephalon of the sheep.
Proc. roy. Soc. B 139, 128 (1951/52)
3. AMOROSO, E.L., I.G. BAINBRIDGE, F.R. BELL, A.M. LAWN and H. ROSENBERG: Central respiratory spike potentials.
Nature 167, 603 (1951)
4. BATSEL, H.L.: Localization of bulbar respiratory center by microelectrode sounding.
Exp. Neurol. 9, 410 (1964)
5. BATSEL, H.L.: Some functional properties of bulbar respiratory units.
Exp. Neurol. 11, 341 (1965)
6. BAUMGARTEN, R. von: Zur Technik der Mikroableitungen am pulsierenden Gehirn.
Naturwissenschaften 44, 22 (1957)
7. BAUMGARTEN, R. von, A. von BAUMGARTEN und K.P. SCHÄFER: Beitrag zur Lokalisationsfrage bulboretikulärer respiratorischer Neurone der Katze.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 264, 217 (1957)
8. BAUMGARTEN, R. von, K. BALTHASAR und H.P. KOEPCHEN: Über ein Substrat atmungsrhythmischer Erregungsbildung im Rautenhirn der Katze.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 270, 504 (1960)

9. BAUMGARTEN, R. von, E. KANZOW, H.P. KOEPFCHEN und F. TIMM:
Beitrag zur Technik der extra- und intracellulären, sowie
der stereotaktischen Mikroableitungen im Gehirn.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 271, 245 (1960)
10. BEATON, L.E. and H.W. MAGOUN: Localization of the medul-
lary respiratory centers in the monkey.
Amer. J. Physiol. 134, 177 (1941)
11. BIANCHI, A.L.: Localisation et étude des neurones respi-
ratoires bulbaires. Mise en jeu antidromique par stimu-
lation spinale où vagale.
J. Physiol. (Paris) 63, 5 (1971)
12. BRECKENRIDGE, C.G. and H.E. HOFF: Pontine and medullary
regulation of respiration in the cat.
Amer. J. Physiol. 160, 185 (1950)
13. BROOKHART, J.M.: The respiratory effect of localized
faradic stimulation of the medulla oblongata.
Amer. J. Physiol. 129, 709 (1940)
14. BROWN-SEQUARD, C.E.: Recherches sur les causes de mort
après l'ablation de la partie de la moelle allongée qui
a été nommée point vital.
J. de la Physiol. 1, 217 (1858)
15. BUDGE, J.: Mémoire sur la cessation des mouvements in-
spiratoires provoqués par l'irritation du nerf pneumo-
gastrique.
C.R. Acad. Sci. (Paris) 39, 749 (1854)
16. BURNS, B.D. and G.C. SALMOIRAGHI: Notes on mechanism
of the rhythmic respiration.
J. Neurophysiol. 23, 14 (1960)

17. CARREGAL, E.I.A., B. WILLIAMS and L. BIRZIS: Respiratory centers in the dog and squirrel monkey: a comparative study.
Resp. Physiol. 3, 333 (1967)
18. COHEN, M.I. and S.C. WANG: Respiratory neuronal activity in the pons of the cat.
J. Neurophysiol. 22, 33 (1959)
19. COMROE, J.H.: Effects of direct chemical and electrical stimulation of the respiratory center.
Amer. J. Physiol. 133, P 243 (1941)
20. COMROE, J.H.: The effects of direct chemical and electrical stimulation of the respiratory center in the cat.
Amer. J. Physiol. 139, 490 (1942/43)
21. DIRKEN, M.N.I. and S. WOLDRING: Unit activity in bulbar respiratory centre.
J. Neurophysiol. 14, 211 (1951)
22. FLOURENS, P.: Recherches expérimentales sur les propriétés et les fonctions du système nerveux dans les animaux vertébrés.
Sec. Edit. Paris: J.B. Baillière 1842
23. GAD, J.: Über das Athmungscentrum in der Medulla oblongata.
Arch. (Anat.) Physiol. 1893, 175 - 184
24. GERHARD, L. and J. OLSZEWSKI: Medulla oblongata and Pons. Primatologia, Handbuch der Primatenkunde Vol. II, Teil 2, Lieferung 3 (1969). Karger, Basel - New York
25. GESELL, R., I. BRICKER and C. MAGEE: Structural and functional organization of the central mechanism controlling breathing.
Amer. J. Physiol. 117, 423 (1936)

26. GESELL, R., C.S. MAGEE and J.W. BRICKER: Activity patterns of the respiratory neurons and muscles.
Amer. J. Physiol. 128, 615 (1939)
27. GIERKE, H.: Die Theile der Medulla oblongata, deren Verletzung die Athembewegungen hemmt, und das Athemzentrum.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 7, 583 (1873)
28. GREEN, J.H. and E. NEIL: The respiratory function of the laryngeal muscles.
J. Physiol. (Lond.) 129, 134 (1955)
29. GUNN, C.G., G. SEVELIUS, M.J. PUIGGARI and F.K. MYERS: Vagal cardiomotor mechanism in the hindbrain of the dog and cat.
Amer. J. Physiol. 214, 258 (1968)
30. HABER, E., K.W. KOHN, S.H. NGAI, D.A. HOLIDAY and S.C. WANG: Localization of spontaneous respiratory neuronal activities in the medulla oblongata of the cat: a new location of the expiratory center.
Amer. J. Physiol. 190, 350 (1957)
31. HOFF, H.E. and C.G. BRECKENRIDGE: The medullary origin of respiratory periodicity.
Amer. J. Physiol. 158, 157 (1949)
32. HUKUHARA, T., S. NAKAYAMA, S. BABA and T. ODANAKA: On the localization of the respiratory center.
Jap. J. Physiol. 2, 44 (1951)
33. HUKUHARA, T., S. NAKAYAMA and H. OKADA: Action potentials in the normal respiratory centers and its centrifugal pathways in the medulla oblongata and spinal cord.
Jap. J. Physiol. 4, 145 (1954)

34. JOHNSON, F.H. and G.V. RUSSELL: The locus coeruleus as a pneumotaxic center.
Anat. Rec. 112, 348 (1952)
35. KERR, F.W.L.: Preserved vagal visceromotor function following destruction of the dorsal motor nucleus.
J. Physiol. (Lond.) 202, 755 (1969)
36. KLÜSSENDORF, D. and H.P. KOEPCHEN: Automatic analysis of discharge patterns of respiratory neurons of dogs during respiratory reflexes from baroreceptor, chemoreceptor and pulmonary afferents.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 312, No. 72 (1969)
37. KLÜSSENDORF, D., U. PHILIPP und H.P. KOEPCHEN: Zum Mechanismus der pressoreceptorischen Atemhemmung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 319, R 50 (1970)
38. KOEPCHEN, H.P.: Die Blutdruckrhythmik.
Steinkopf, Darmstadt (1962)
39. KOEPCHEN, H.P., D. KLÜSSENDORF, M. BILAN, N. SAPUNAROW and D. SOMMER: Central Transmission of Pulmonary Inflation and Deflation Reflexes.
Proc. Int. Union Physiol. Sci. IX, No. 924
40. KOEPCHEN, H.P., D. KLÜSSENDORF and U. PHILIPP: The Discharge Pattern of Expiratory Neurons during Various States of Apnea.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 319, R 51 (1970)
41. KOEPCHEN, H.P., D. KLÜSSENDORF and U. PHILIPP: Mechanisms of Central Transmission of Respiratory Reflexes.
Acta neurobiol. exper. (im Druck)

42. KOEPCHEN, H.P. und P. LANGHORST: Verbessertes Verfahren zur Einführung "reitender" Mikroelektroden ins Gewebe. Pflügers Arch. ges. Physiol. 294, 65 (1967)
43. KOEPCHEN, H.P., H. SELLER und P. LANGHORST: Über die Beeinflussung des peripheren Gefäßwiderstandes in der Skelettmuskulatur durch Schwankungen der Gefäßinnervation mit Beziehung zum Atemrhythmus. Pflügers Arch. ges. Physiol. 281, 51 (1964)
44. KOEPCHEN, H.P., P.-H. WAGNER und H.D. LUX: Über die Zusammenhänge zwischen zentraler Erregbarkeit, reflektorischem Tonus und Atemrhythmen bei der nervösen Steuerung der Herzfrequenz. Pflügers Arch. ges. Physiol. 273, 443 (1961)
45. LANGHORST, P.: Untersuchungen neuronaler Hirnstammaktivitäten zur Frage der Spezifität oder Unspezifität der Kreislaufzentren. Inaugural-Dissertation, Göttingen 1968
46. LANGENDORFF, O. und R. NITSCHMANN: Studien über die Innervation der Athembewegungen. Erste Mittheilung. Über die spinalen Centren der Athmung. Arch. (Anat.) Physiol. 1880, 518 - 549
47. LE GALLOIS, C.J.J.: Expériences sur le principe de la vie, notamment sur celui des mouvements du coeur, et sur le siège de ce principe. Paris: D'Hantel 1812
48. LIM, R.K.S., C. LIU and R.L. MOFFIT: A stereotaxic atlas of the dog's brain. Springfield, Illinois, Thomas, C.C. (Publisher)(1960)

49. LONGET, F.A.: Expériences relatives aux effets de l'inhalation de l'éther sulfurique sur le système nerveux des animaux.
Arch. gén. Méd. (Sér. IV) 13, 374 (1847)
50. LUMSDEN, T.: Observations on the respiratory centers in the cat.
J. Physiol. (Lond.) 57, 153 (1923 a)
51. MARCKWALD, M.: Die Athembewegungen und deren Innervation beim Kaninchen.
Z. Biol. 23, 149 (1887)
52. MARCKWALD, M. und H. KRONECKER: Über die Auslösung der Athembewegungen.
Arch. (Anat.) Physiol. 1880, 441 - 446
53. MEESEN, H. und J. OLSZEWSKI: Cytoarchitektonischer Atlas des Rautenhirns des Kaninchens.
Basel: S. Karger (1949)
54. MERRILL, E.G.: The lateral respiratory neurones of the medulla: their associations with nucleus ambiguus, nucleus retroambigualis, the spinal accessory nucleus and the spinal cord.
Brain Res. 24, 11 (1970)
55. MOLLIKA, A., G.F. ROSSI e E. VENTURELLI: Sopra un metodo di localizzazione di microelettrodi metallici nel tessuto nervoso (microelettrodi).
Boll. Soc. ital. Biol. Sper. 30, 272 (1954)
56. MOUNTCASTLE, V.B.: Medical physiology, ed. 12, St. Louis 1968. The C.V. Mosby Co.

57. NAKAYAMA, S. und R. von BAUMGARTEN: Lokalisierung absteigender Atmungsbahnen im Rückenmark der Katze mittels antidromer Reizung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 281, 231 (1964)
58. NELSON, I.R.: Single unit activity in medullary respiratory centers of the cat.
J. Neurophysiol. 22, 590 (1959)
59. NESLAND, R. and F. PLUM: Subtypes of medullary respiratory neurones.
Exp. Neurol. 12, 337 (1965)
60. PITTS, R.F., H.W. MAGOUN and S.W. RANSON: Localization of the medullary respiratory centers in the cat.
Amer. J. Physiol. 126, 673 (1939)
61. SALMOIRAGHI, G.C. and R. von BAUMGARTEN: Intracellular potentials from respiratory neurons in the brain stem of the cat and the mechanism of rhythmic respiration.
J. Neurophysiol. 24, 203 (1961)
62. SALMOIRAGHI, G.C. and B.D. BURNS: Localization and pattern of discharge of respiratory neurones in brain stem of cat.
J. Neurophysiol. 23, 2 (1960)
63. SCHIFF, M.: Lehrbuch der Muskel- und Nervenphysiologie.
Lahr: M. Schauenburg & Co. 1858/59
64. SCHIFF, M.: Einfluß des verlängerten Marks auf die Atmung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 3, 625 (1870)
Pflügers Arch. ges. Physiol. 4, 225 (1871)

65. SELLER, H., H.P. KOEPCHEN und P. LANGHORST: Abhängigkeit pressoreceptorischer Hemmung des Sympathicus von der Atemphase.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 283, R 58 (1965)
66. SPENCER, W.G.: On the changes evoked in the circulation and respiration by electrical excitation of the floor of the 4th ventricle.
Proc. roy. Soc. Lond. 50, 142 (1892)
67. VASELLA, F.: Lokalisation eines inspiratorischen Zentrums in der Medulla oblongata des Kaninchens.
Helv. physiol. pharmacol. Acta 19, 166 (1961)
68. VOLKMANN, K.: Über die Bewegungen des Athmens und Schluckens, mit besonderer Berücksichtigung neurologischer Streitfragen.
Arch. Anat. Physiol. wiss. Med. 1841, 332 - 360
69. WOLDRING, S. and M.N.J. DIRKEN: Site and extension of bulbar respiratory center.
J. Neurophysiol. 14, 227 (1951)
70. WÜNSCHER, W., W. SCHÖBER und L. WERNER: Architektonischer Atlas vom Hirnstamm der Ratte.
S. Hirzel Verlag Leipzig, 1965
71. WYSS, O.A.M.: Die nervöse Steuerung der Atmung.
Ergebn. Physiol. biol. Chemie Exp. Pharm. 54, (1964)

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Extrazellulär abgeleitete Aktivität eines typischen expiratorischen Einzelneurons
- Abb. 2: Extrazellulär abgeleitete Aktivität von vielen expiratorischen Neuronen ("typische multiple expiratorische Aktivität")
- Abb. 3: Fortlaufende Unterteilung der Phasen eines Atemzyklus und Einordnung der sog. "Übergangsaktivität"
- Abb. 4: Extrazelluläre Ableitung neuronaler "Übergangsaktivität" aus der Mischzone
- Abb. 5: Extrazelluläre Ableitung der Aktivität eines atemrhythmisch frequenzmodulierten Neurons aus der Mischzone
- Abb. 6: Oberflächenprojektion der gefundenen Trigeminasaktivität
- Abb. 7: Cytoarchitektonik eines Hirnstammquerschnitts der Ratte
- Abb. 8: Abgrenzung der geschlossenen expiratorischen Neuronenpopulation durch Negativlokalisation
- Abb. 9: Schema zur histologischen Vermessung eines Medullenquerschnitts mit E-Punkt
- Abb. 10: Histologischer Querschnitt durch die Medulla oblongata am Obex
- Abb. 11: Oberflächenprojektion aller E-Punkte aus expiratorisch positiven Ableitstellen auf die Dorsal-

fläche der Medulla oblongata

- Abb. 12: "Sagittalansicht" aller E-Punkte aus expiratorisch positiven Ableitstellen
- Abb. 13: Ansicht aller E-Punkte aus expiratorisch positiven Ableitstellen in gemittelten Halbquerschnitten
- Abb. 14: Histologische Lage eines E-Punktes am caudalen Ende des expiratorisch tätigen Gebiets
- Abb. 15: Histologische Lage von E-Punkten im Zentrum der expiratorisch tätigen Neuronenpopulation
- Abb. 16: Histologische Lage eines E-Punktes am rostralen Ende des expiratorisch tätigen Gebiets
- Abb. 17: Histologisches Bild eines Querschnitts mit zweimaligem E-Punkt im gleichen Einstichkanal bei starker expiratorischer Schicht
- Abb. 18: Räumliche Rekonstruktion des expiratorisch tätigen Gebiets anhand von E-Punkten aus expiratorisch positiven Ableitstellen in halbschematische Querschnitte
- Abb. 19: Räumliche Rekonstruktion des expiratorisch tätigen Gebiets anhand von E-Punkten aus expiratorisch positiven Ableitstellen in ein x-y-z-System
- Abb. 20: Originalfoto der Dorsalfläche einer Medulla oblongata eines Versuchshundes mit oberflächenprojizierten E-Punkten

- Abb. 21: Oberflächenprojektion aller E-Punkte von expiratorisch positiven Ableitstellen auf die Dorsalfläche der Medulla oblongata unter Einbeziehung eines 15 %igen Schrumpfungsfaktors
- Abb. 22: Ansicht aller E-Punkte aus expiratorisch positiven Ableitstellen in gemittelten Halbquerschnitten unter Einbeziehung eines 15 %igen Schrumpfungsfaktors
- Abb. 23: Expiratorische "elektrische Schichtdicke"
- Abb. 24: Querschnitt durch eine Medulla oblongata mit originalem E-Punkt und Übertragenen E-Punkten aus dem zugehörigen Millimeter-Abschnitt
- Abb. 25: Zellbild eines wahrscheinlich expiratorisch tätigen Neurons mit langem Neuriten
- Abb. 26: Zellbild eines wahrscheinlich expiratorisch tätigen Neurons
- Abb. 27: Zellbild eines wahrscheinlich expiratorisch tätigen Neurons
- Abb. 28: Zellbild eines wahrscheinlich expiratorisch tätigen Neurons
- Abb. 29: Ansicht des inspiratorisch tätigen Gebiets
- Abb. 30: Schema der relativen Lage des expiratorischen zum inspiratorischen Gebiet und zur Mischzone in drei räumlichen Ansichten
- Abb. 31: Inspiratorisch "elektrische Schichtdicke" bzw. Verhältnis der inspiratorischen zur expiratorischen "elektrischen Schichtdicke"

Abb. 32: Mischzone in drei räumlichen Ansichten

Abb. 33: Direktes Nebeneinander von neuronaler inspiratorischer und expiratorischer Aktivität in der Mischzone

Abb. 34: Beispiel neuronaler Entladungsmuster aus der Mischzone

Abb. 35: Extrazellulär abgeleitete Aktivität eines expiratorischen Neurons mit besonderem Entladungsmuster

Abb. 36: Beispiel der extrazellulär abgeleiteten Aktivität respiratorisch tätiger Neurone mit Übergangsaktivität aus der rostralen Mischzone

Abb. 37: Typischer Befund beim dorsoventralen Vordringen der Elektrode in der Mischzone

Abb. 38: Frequenzverlauf in der Salve dreier verschiedener Neurone

Abb. 39: Salvenbeginn expiratorischer Neurone in zeitlichem Bezug zum mechanischen Expirationsbeginn und Zuordnung derselben zur Lokalisation in craniocaudaler Richtung

Abb. 40: Beispiel der extrazellulär abgeleiteten Aktivität expiratorisch tätiger Neurone mit atypischer Verhaltensweise beim Trachealverschlußtest

A. Einleitung und historischer Überblick

=====

Eine der ältesten Fragen in der biologischen Forschung ist die nach der Entstehung des Atemrhythmus.

Man entwickelte um die Mitte des vorigen Jahrhunderts Vorstellungen über Ursache und Funktionsweise der zentralen Rhythmusentstehung der Atmung: Eine Theorie erklärte die Entstehung des Atemrhythmus als autonomen (i.e. aus sich selbst entstehenden), eine andere als automatischen (i.e. nach Anstoß von außen sich selbständig wiederholenden) Vorgang. Zugleich suchte man nach dem zentralen Sitz dieses autonomen bzw. automatisch tätigen Substrates.

Aus der Erfahrung früher Experimentatoren, daß die Zerstörung einer bestimmten Stelle des verlängerten Marks die Atmung aufhebt, entstand das Postulat nach der Existenz eines "Atemzentrums". Dieses "Atemzentrum" stellte man sich ursprünglich als ein eng umschriebenes Gebilde vor, von dem die Ateminnervation ausgehe. Heute sieht man die Struktur des "Atemzentrums" als wesentlich komplexer an, auch unterscheidet man bei der zentralen Entstehung eines Atemakts ein Zusammenwirken spinaler, rhombencephaler und mesencephaler reticulärer und extrareticulärer Faktoren im Verein mit peripheren, diencephalen und corticalen Einflüssen.

Neurophysiologische Untersuchungen über die Funktion einer nervösen Struktur setzen die Kenntnis ihrer Lage voraus. Das gilt sowohl für das Atmungszentrum als auch für andere vegetative Zentren, die mit ihm in enger Beziehung stehen, wie das Kreislaufzentrum, worüber in letzter Zeit einige wichtige Informationen erhalten wurden (KOEPCHE, WAGNER, LUX (1961)(44); KOEPCHE (1962)(38); KOEPCHE, SELLER, LANGHORST (1964)(43); SELLER, KOEPCHE, LANGHORST (1965)(65); LANGHORST: Dissertation (1968)(45).

Zur lokalisatorisch-funktionellen Erforschung des Atmungs-

zentrums wurden folgende Verfahren in Anwendung gebracht:

I. Zentrale Ausschaltung

1. Ablation
2. Lokalisierte zentrale Ausschaltung

II. Zentrale Reizung

1. Elektrische Reizung
2. Nicht-elektrische Reizung

III. Zentrale Ableitung von Aktionspotentialen

Um ein besseres Verständnis für die später genannten Ableitversuche zu erzielen, soll das Generelle der Ausschalt- und Abtragungsmethoden bzw. der Reizmethoden und deren Ergebnisse hier kurz skizziert werden.

I. Zentrale Ausschaltversuche

1. Ablation

Das Prinzip der Lokalisation des Atemzentrums mit Hilfe der Ablationstechnik besteht darin, diejenige Schnittebene bei einer queren Hirnstammdurchtrennung zu bestimmen, die gerade genügend weit cranial gelegen ist, um die sogenannte Kopfatmung noch zu erhalten und diejenige, die genügend weit caudal gelegen ist, um die Rumpfatmung zum Verschwinden zu bringen (WYSS (1964)(71)). Zwischen diesen Ebenen würde dann das Atemzentrum zu lokalisieren sein. Diese im 19. Jahrhundert vorwiegend geübte Technik geht auf LE GALLOIS (1812)(47) zurück. Er stellte als erster die Forderung nach der Existenz einer zentralen, die Atmung beherrschenden Instanz im Nervensystem auf und erbrachte auch den experimentellen Beweis für den Sitz dieses "Atemzentrums" in der Medulla oblongata.

Eine Reihe von Forschern legte in verschiedenen Höhen des ZNS Querschnitte an und versuchte, das Atemzentrum

näher einzugrenzen. Der weitaus größte Teil der Untersucher zog aus solchen Ausschaltversuchen den Schluß, daß das Atemzentrum sich nicht allein auf die Medulla oblongata beschränkte (GIERKE (1870) (27); MARCKWALD und KRONECKER (1880)(52); LANGENDORFF und NITSCHMANN (1880)(46) u.a.), sondern daß erst ein Zusammenspiel aller Abschnitte des zentralnervösen Systems (ZNS), die beim Zustandekommen des Atemakts beteiligt sind, die Entstehung der normalen Atmung erklären können. Schon 1854 nahm BUDGE (15) räumlich getrennte Inspirations- und Expirationszentren an: Das Inspirationszentrum sei mit dem "noeud vital" von FLOURENS (siehe unten) identisch, das Expirationszentrum stehe im Zusammenhang mit dem Vagus und sei reflexempfindlich.

LUMSDEN (1923)(50) wurde durch das Ergebnis von Querschnittsdurchtrennungen zur Forderung verschiedener Teilzentren geführt. Nach LUMSDEN liegt entsprechend den bei den verschiedenen Durchschneidungen beobachteten Atemformen ein sogenanntes "gasping center" im Bereich des FLOURENS'schen "noeud vital" auf Höhe des Calamus scriptorius, ein "apneustic center" in Höhe der Striae acusticae und ein "pneumotaxic center" im cranialsten Ponsabschnitt. HOFF und BRECKENRIDGE (1949)(31) und BRECKENRIDGE und HOFF (1950)(12) modifizierten die LUMSDEN'schen Querschnittsversuche (Versuche mit und ohne Vagotomie, Applikation von Pharmaka) und erklärten, daß die LUMSDEN'sche Apneusis nicht die der Normalatmung zugrundeliegende Ausgangsleistung sei. Der apneustische Inspirationskrampf stelle nichts anderes dar als die Wirkung der Querdurchtrennung auf die Atemzentren, welche ein Analogon zur Decerebrierungsstarre sei. Sie zogen daraus den Schluß, daß das rhythmogenetische Substrat im unteren Rhombencephalon zu lokalisieren sei.

Die Ergebnisse, die aus den Abtragungs- bzw. Ausschaltexperimenten im Gebiet der rhombencephalen Substantia reticularis gewonnen wurden, haben gezeigt, daß man die Lage der atmungsaktiven Substrate auf diese Weise nur grob anatomisch angeben kann. Das liegt z.T. sicher daran, daß man nach einer zentralen Ausschaltung ebensowenig ein geordnetes physiologisches Zusammenspiel der übriggebliebenen Einzellemente erwarten darf, wie etwa bei einer Uhr, aus der man ein mechanisches Teil entfernt hat (WYSS (1964)(71)).

2. Lokalisierte zentrale Ausschaltung

Im Vergleich zu den Hirnstammdurchschneidungen verfolgten die enger lokalisierten zentralen Ausschaltversuche das Ziel, durch möglichst eng begrenzte lokale Zerstörung die Atmung auszuschalten und damit den Sitz des Atemzentrums zu bestimmen. Promotor dieser experimentellen Technik war FLOURENS (1842)(22), erstes - später von ihm selbst und von anderen (BROWN-SEQUARD (1858)(14); VOLKMANN (1841)(68); LONGET (1847)(49)) wiederlegtes - Ergebnis war der "noeud vital". Dieser "noeud vital" in der Größenordnung eines Stecknadelkopfes sollte in der Medianlinie der Medulla oblongata in Höhe des Calamus scriptorius liegen und der anatomische Ort sein, in dem der zentrale Atemrhythmus autonom entsteht.

SCHIFF (1858)(63, 64) vermutete das Atemzentrum beiderseits in der Nähe der Austrittsstelle der Vaguswurzeln, zusammenfallend mit dem vorderen Teil der Alae cinerae.

GIERKE (1873)(27) kam zu der Ansicht, daß zentral in einer Halbseite liegende multiple kleine Kerngruppen und deren Neuriten, die gebündelt längs des Vagus und Hypoglossuskerns ziehen, die koordinierten Teile eines Ganzen sind, das immer noch den Na-

men "Atemzentrum" verdient.

Aber selbst verbesserte Technik in der Neuzeit (JOHNSON und RUSSELL (1952)(34); VASELLA (1961) (67) u.a.) brachte nicht die gewünschte präzise Lokalisation der rhythmogenetischen Gebiete, weil die Läsionen nicht streng auf die zu untersuchenden Neuronengebiete zu begrenzen waren und auch durchziehende Bahnen mit betroffen werden konnten.

II. Zentrale Reizversuche

1. Elektrische Reizung

Die zentrale elektrische Reizung - erstmals ausgeführt von MARCKWALD und KRONECKER (1880)(52) - vermittelte einzelner Öffnungsinduktionsschläge - verfolgte zwar in erster Linie die Absicht, funktionelle Einsicht in den Mechanismus der Entstehung der Atembewegungen zu gewinnen; darüber hinaus machte man aber auch Aussagen über den neuroanatomischen Sitz der einzelnen Teilsubstrate des Atemzentrums.

GAD (1893)(23) mit seiner Technik der punktförmig lokalisierten Reizung der Medulla oblongata fand folgendes: Förderung der Inspiration wurde bei Reizung der *Formatio reticularis lateralis* erhalten, bei Reizung an der Spitze des *Calamus scriptorius*, d.h. im "noeud vital", tetanische Kontraktion der Inspiratoren selbst bei schwächsten Reizen. Er schloß darum auf Reizung der Nervenzellen des Atemzentrums im ersten, auf Reizung absteigender Bahnen im zweiten Falle.

Eine lokalisatorische Trennung inspiratorisch und expiratorisch ansprechender Gebiete suchte SPENCER (1892)(66) durch punktförmige örtliche Reizung am Boden der Rautengrube nachzuweisen. SPENCER konnte für die reizbedingten inspiratorischen und expiratorischen Atmungseffekte aber auch nur grobe lokalisatorische Aussagen machen: Inspiratorische Reiz-

antworten wurden entlang der Medianlinie, expiratorische Verstärkung der Atmung bis 3 mm weiter lateral davon erhalten.

PITTS, MAGOUN und RANSON (1939)(60) untersuchten mit verbesserter stereotaktischer Lokalisierungstechnik die Medulla oblongata der Katze mit bipolarer lokaler Reizung auf atmungsaktive Gebiete. Es ergab sich eine Häufung inspiratorischer Reizstellen in der ventralen *Formatio reticularis* und eine solche expiratorischer Reizstellen dorsal davon, von der Mittellinie bis ziemlich weit lateral. Außerdem konnten diese beiden Areale in der Längsrichtung einigermaßen auseinandergehalten werden, indem das expiratorische Areal dem inspiratorischen gegenüber leicht rostralwärts verschoben gefunden wurde, so daß es dieses letztere von dorsal und rostral her kappenartig zu umfassen schien. Die caudale Grenze wurde für das expiratorische Gebiet leicht rostral, für das inspiratorische etwas weiter caudal vom Obex angegeben.

BROOKHART (1940)(13) stellte seine Versuche im Gegensatz zu den anderen Autoren am Hund an, konnte aber die Befunde von PITTS et al. nicht bestätigen: Er stellte keine getrennte Lage inspiratorisch und expiratorisch wirkender Gebiete in der *Formatio reticularis* der Medulla oblongata fest. BROOKHART verwendete starke Reize an vielen Reizstellen eines Tieres und nahm keine eindeutige Trennung zwischen inspiratorischen und expiratorischen Effekten, sowie Abgrenzung gegenüber unspezifischen Atmungsaktivitäten vor.

Reizversuche weiterer Autoren in der Folgezeit (BEATON, MAGOUN (Affe, 1941)(10); COMROE (Katze, 1942/43)(20); WOLDRING, DIRKEN (Kaninchen, 1951)(69); AMOROSO, BELL, LAWN, ROSENBERG (Schaf, 1951/52)(2))

brachten keine grundsätzlich neuen Ergebnisse hinsichtlich der Lokalisation atmungsaktiver Gebiete.

Insgesamt ist über die Reizexperimente zu sagen, daß es nicht möglich ist, die Feingliederung, wie sie in der Substantia reticularis vorliegt, mittels direkter elektrischer Reizung zu erkennen: Denn der direkte elektrische Reiz erregt erstens zwangsläufig alle Neurone, die sich in dem von ihm aufgebauten reizwirksamen Feld befinden, zweitens sekundär alle Neurone, die genügend viele afferente Fasern von den primär gereizten Zellen empfangen und drittens alle afferenten und efferenten Fasern, die durch das gereizte Gebiet ziehen. Das physiologische Erregungsmuster muß dabei zwangsläufig gestört werden und einer unnatürlichen uniformen Erregung weichen.

2. Nicht-elektrische Reizung

Die meisten Autoren, die zentral elektrisch reizten, untersuchten hauptsächlich die Reizeffekte auf die Atmung, und es kam ihnen nicht auf exakte Lokalisation der Atemzentren an. Genauso galt das Interesse der Untersucher, die nicht-elektrisch reizten (durch chemische bzw. osmotische und thermische Reizung oder Reizung durch lokale Applikation körpereigener und -fremder Stoffe), den funktionellen Reizerfolgen auf die Atmung und nur sehr beschränkt einer lokalisatorischen Analyse. Generelles Ergebnis aus diesen Versuchen ist, daß expiratorisch wirksame Substrate oberflächlich, d.h. dorsal liegen und inspiratorisch wirksame tiefer, d.h. ventral (MARCKWALD (1887)(51) u.a.). Intramedulläre lokalisierte Reizungen im Bereich der Formatio reticularis waren sowohl inspiratorisch wie expiratorisch in Obexhöhe am wirksamsten (COMROE (1941)(19) u.a.).

Oberflächliche (und intramedulläre) Reizerfolge können aber nicht unmittelbar auf die Reizung spezifischer Substrate des Atemzentrums bezogen werden, weil an die Möglichkeit der Reizung afferenter Fasern oder sensibler Strukturen verschiedenster Art gedacht werden muß (WYSS (1964)(71)).

III. Zentrale Ableitversuche

Aus technischen Gründen sind Versuche, Aktionsströme des tätigen Atemzentrums bzw. seiner verschiedenen Anteile elektrisch abzuleiten, jüngerer Datums. Für das Verständnis und die Bewertung älterer und neuerer Arbeiten über die intrazentralen Vorgänge bei der Ateminnervation bedeutet die Kenntnis der historischen Entwicklung der Ableitversuche und ihrer Erfolge eine wesentliche Erleichterung. Deshalb soll versucht werden, einen Überblick über Entwicklung und Ergebnisse dieser Forschungsrichtung, vor allem im Hinblick auf ihre lokalisatorischen Aussagen zu geben. Es ist dies angezeigt, da die Ableittechnik auch in vorliegender Arbeit angewendet wurde.

Das Verfahren versprach gegenüber den Reiz- und Ausschaltungsversuchen erhebliche Vorteile: Gegenüber den Reizversuchen war von der Ableitungstechnik weit eher eine Darstellung umschriebener neurophysiologischer Aktivitäten zu erwarten, und im Vergleich zur Ausschalttechnik bot die Ableitung den Vorteil, daß das zu untersuchende zentralnervöse Substrat nicht aus dem natürlichen Zusammenhang gerissen wurde.

Als erste leiteten GESELL et al. (1936)(25) mit zwei starr montierten Nadelelektroden in einer Vielzahl von Versuchen Potentiale, die synchron mit der Atmung auftraten, von den verschiedensten Strukturen des Hirnstammes, angefangen vom Zwischenhirn (Thalamus, Hypothalamus)

über das Mittelhirn bis zum Rautenhirn (Brücke, Kleinhirnschenkel, verlängertes Mark) einschließlich des obersten Halsmarks ab und deuteten sie als echte respiratorische Aktionspotentiale. GESELL markierte positive Ableitstellen eines Suchgebiets mit 0,5 mm großen Läsionen, indem er kurz schwachen Gleichstrom durch die Elektrode fließen ließ, und kontrollierte den Sitz der Markierung an 20 u dicken Schnitten.

Am häufigsten und sichersten fand GESELL respiratorische Potentiale in der Umgegend des Obex, dabei überwogen die inspiratorischen die expiratorischen Potentiale im Verhältnis 3 : 1.

Das Fehlen einer systematischen lokalisierten Anordnung von inspiratorischen und expiratorischen Potentialen in seinen Versuchen veranlaßte GESELL zu der Annahme, daß es eine Gruppierung in getrennte inspiratorische und expiratorische Kerngebiete nicht gäbe. Jedenfalls fand GESELL in einem Elektrodenstichkanal expiratorische neben inspiratorischen Potentialen in regelloser Verteilung.

DIRKEN und WOLDRING (1951)(21) nehmen neben anderen aber an - und belegen das u.a. mit GESELL's Originalkurven - daß GESELL et al. nicht nur echte Atmungspotentiale abgeleitet haben, sondern zumindest teilweise atmungssynchronen Bewegungsartefakten zum Opfer fielen. WOLDRING und DIRKEN (1951)(69) konnten entgegen den Angaben von GESELL et al. für ihre Versuche am Kaninchen mit bipolarer Elektrodenanordnung doch eine gewisse Trennung von inspiratorischen und expiratorischen Befunden finden: Expiratorisch aktive Stellen wurden im Mittel in geringerer Tiefe, d.h. in mehr dorsal gelegenen Strukturen gefunden, inspiratorisch aktive Strukturen dagegen etwas tiefer, d.h. mehr ventral. In der Längsrichtung erstreck-

ten sich die expiratorischen Stellen caudal über den Obex hinaus und lagen dort besonders weit dorsal. Eine eindeutige Beziehung zu anatomisch definierten Strukturen konnte für diese Ableitversuche jedoch nicht gegeben werden.

Etwa zu der gleichen Zeit unternahmen AMOROSO, BAINBRIDGE, BELL, LAWN und ROSENBERG (1951)(3) an der Medulla oblongata von Hund, Katze und Ratte mit unipolarer Elektrodenanordnung zentrale Ableitversuche. Die Autoren fanden im caudalen Abschnitt des IV. Ventrikels dieser Tiere nur selten und zerstreut Aktivität und keine deutliche Trennung in inspiratorische und expiratorische Gebiete (wie sie aufgrund von Reizung erhalten wurden). Inspiratorische Entladungen jedoch schienen auf caudalen Ebenen der ventromedialen *Formatio reticularis* des Rhombencephalons konzentriert zu sein. Expiratorische und inspiratorische Salven wurden in dorsalen Schichten wenig caudal des Obex gefunden; die Autoren deuteten sie als Ableitungen von efferenten und afferenten respiratorischen Bahnen. Das spärliche Auftreten respiratorischer Potentiale im Bereich der *Formatio reticularis* wurde von AMOROSO und Mitarb. besonders hervorgehoben und als nur partielle Beteiligung dieser Gebiete an der Aktivierung der untergeordneten spinalen Zentren gedeutet.

Die bisher erwähnten Ableitversuche entbehren aber einer präzisen, histologisch belegten Lokalisation, um die sich erst ACHARD und BUCHER (1954)(1) bemühten. Diese Autoren konnten am Kaninchen rein inspiratorische und rein expiratorische Neurone getrennt ableiten. Als Resultat ergaben diese Untersuchungen, daß fast nur im und um den *Nc. ambiguus* in Höhe des cranialen Teils des *Nc. ni. XII* respiratorisch tätige Neurone angetroffen wurden; die ventrale und dorsolaterale *Formatio reticularis* dagegen war frei von respiratorisch tätigem Substrat.

HUKUHARA, NAKAYAMA und OKADA (1954)(33) verwendeten kleine decerebrierte Hunde (und Katzen). Die Autoren stachen ihre Elektroden in eine Region des Hirnstammes ein, die rostral oder caudal der unteren Grenze der Striae medullares (sive acusticae) lag und unter der nach Meinung der Autoren das "normale Atemzentrum" liegt. Diese Meinung hatten sie aus vorausgegangenen Durchschneidungs- und Ausschaltungsversuchen gewonnen (HUKUHARA, NAKAYAMA, BABA und ODANAKA (1951)(32)). In den Ableitversuchen konnten sie keine getrennten Gebiete für inspiratorische und expiratorische Neurone lokalisieren; sie fanden die respiratorischen Aktivitäten, die sich in Tiefen von 3 - 4 mm befanden, gemischt. Histologisch legen HUKUHARA et al. das Atemzentrum in die ventrolaterale Formatio reticularis im Anschluß an die dorsolaterale Oberfläche des Nc. facialis. Die weiter caudal gelegenen respiratorischen Aktivitäten deutete HUKUHARA als Tätigkeit efferenter respiratorischer Bahnen.

Die ersten präzisen und histologisch sorgfältig gesicherten Angaben über die Lage respiratorischer Neurone aus neuerer Zeit stammen von v. BAUMGARTEN, v. BAUMGARTEN und SCHÄFER (1957)(7). V. BAUMGARTEN gab zwei "Prädilektionsgebiete" an, in denen bei der Katze respiratorische Neurone gehäuft zu finden sind: Ein inspiratorisches Gebiet unmittelbar ventrolateral des Tractus solitarius, ein expiratorisches "Prädilektionsgebiet" caudal des Obex dorsomedial vom Nc. ambiguus, wobei einige Ableitstellen auch im Bereich des Nc. ambiguus lagen.

HABER, KOHN, NGAI, HOLIDAY und WANG (1957)(30) führten Ableitversuche an der Medulla oblongata der beidseits vagotomierten Katze durch. HABER et al. lokalisierten die Ableitstellen stereotaktisch mit Bezug auf den Obex,

und kontrollierten nur in einigen Fällen histologisch nach. Inspiratorisch und expiratorisch aktive Stellen wurden im Bereich der *Formatio reticularis* nach der stereotaktischen Methode in ziemlich ausgedehnter Verteilung gefunden, während sie bei histologischer Kontrolle eine gewisse Konzentrierung in einem Gebiet aufwiesen, welches dem *Nc. ambiguus* entspricht. Inspiratorische und expiratorische Ableitstellen wurden nur insofern auseinandergehalten, als die expiratorischen im allgemeinen etwas weiter caudal liegen sollen.

NELSON (1959)(58) modifizierte die Ableittechnik durch Verwendung kleinster Mikropipetten und erzielte neue Erfolge in der Analyse von Aktionspotentialen (in ihrer Beurteilung nach Positivität oder Negativität der Ausschläge). Bezüglich der Lokalisation sind die Angaben von NELSON weniger präzise und beschränken sich auf die Angabe inspiratorisch aktiver Stellen im lateralen Bereich der *Medulla oblongata* ungefähr in Obexhöhe und expiratorisch aktiver Stellen weiter caudal und dorsal davon.

COHEN und WANG (1959)(18) dehnten die zentralen Ableitungen auf die Ponsabschnitte aus. Sie fanden inspirationssynchrone Aktivitätsperioden prädominierend im dorsolateralen Gebiet des rostralen Ponsabschnittes (*Isthmus*), d.h. im Bereich von *Locus coeruleus* und *Brachium conjunctivum*. Daneben fanden sich im gleichen Gebiet auch Neurone mit inspiratorisch-expiratorischer Übergangsaktivität. Diese Aktivitätsform wurde auch im gesamten Bereich des *Nc. reticularis* des rostralen und mittleren bis caudalen Ponsabschnittes prädominierend festgestellt. Selbst im caudalsten Ponsabschnitt, d.h. in der Übergangszone zur *Medulla oblongata* wurden im

Nc. reticularis gigantocellularis vorwiegend Neurone mit expiratorisch-inspiratorisch verlaufender transitorischer Aktivität nachgewiesen.

Im Gegensatz zu COHEN und WANG fanden SALMOIRAGHI und BURNS (1960)(62) bei systematischer Ableitung des Hirnstammes der Katze mittels extrazellulärer Mikroelektroden, die im Gebiet zwischen dem oberen Rand des Isthmus und dem ersten Halssegment eingeführt wurden, gar keine respiratorisch aktiven Neurone im Ponsabschnitt, dagegen häufig solche in der Medulla oblongata, vornehmlich auf Höhe des Obex. Es wurde aber nur stereotaktisch lokalisiert (mit Bezug auf den Obex) und die aktiven Ableitpunkte ohne genauere Tiefenangaben lediglich auf die dorsale Oberfläche projiziert; es wurde histologisch auch nicht kontrolliert. SALMOIRAGHI und BURNS konnten keine lokalisatorische Trennung zwischen inspiratorisch und expiratorisch aktiven Neuronen finden.

In späteren Untersuchungen über die Lokalisation respiratorischer Neurone konnte BATSEL (1964)(4) im wesentlichen die beschriebene Lage expiratorischer Ableitstellen bestätigen, beschrieb aber ein sich rostral daran anschließendes inspiratorisches Gebiet, das sich in mehreren Millimetern Tiefe rostral über den Obex hinaus erstreckt ("juxtabranchiale Zellsäule"). Eine kleine Minderheit der expiratorischen Population in der Gegend des Nc. ambiguus gehört nach Meinung von BATSEL diesem Kern an und soll sich durch einen besonderen Neuronentyp von den anderen expiratorischen Neuronen unterscheiden (vgl. auch BATSEL (1965)(5)).

In einer vergleichenden Studie greifen CARREGAL, WILLIAMS und BIRZIS (1967)(17) das Thema respiratorischer Zentren bei Hund und Affe (squirrel monkey) auf. Die Autoren versuchen einerseits, durch punktförmige Reizung,

zum anderen durch punktförmige Ableitung zu einem Ergebnis zu gelangen.

CARREGAL et al. leiteten von 39 respiratorischen Neuronen 26 inspiratorische und 11 expiratorische sowie 2 nicht klassifizierte Neurone ab; das Ableitgebiet lag von ca. 7 mm caudal bis 19 mm rostral des Obex; CARREGAL et al. beschreiben - und ihre Abbildungen zeigen - keine Trennung expiratorischer und inspiratorischer Neurone. Rostral im Ponsgebiet leitete CARREGAL keine respiratorische Aktivität ab, und caudal des Obex fand CARREGAL nur insgesamt 1 expiratorisches Neuron. Gehäuft sind die vermischten Neurone auf dem abgebildeten Schnitt zu sehen, der nach dem stereotaktischen Atlas von LIM, LIU und MOFFIT (48) (auf den CARREGAL sich bezieht) der Stelle entspricht, wo sich der Zentralkanal in den IV. Ventrikel öffnet, und dann noch am rostralen Ende der Olive. Die Ergebnisse seiner Ableitversuche interpretiert CARREGAL dahingehend, daß die Brücke keine primären respiratorischen Neurone beinhaltet und daß die Atmungsregulation durch die medullären respiratorischen Neurone ausgeübt wird.

B. Eigene Fragestellung

=====

Die bisherigen Versuche einer Lokalisation des "Atemzentrums" haben also ergeben, daß das Gebiet der unteren Medulla oblongata um den Obex herum alleine in der Lage ist, einen Atemrhythmus zu erzeugen (HOFF und BRECKENRIDGE (1949)(31)). Innerhalb dieses Gebietes konnten von einigen der Autoren bei der Katze inspiratorisch und expiratorisch tätige Neuronenpopulationen lokalisatorisch unterschieden werden. Die lokalisatorischen Angaben aus den wenigen Untersuchungen an Hun-

den sind dagegen sehr spärlich und äußerst widersprüchlich, wobei in der neuesten Arbeit eine lokalisatorische Trennung in- und expiratorischer Neurone überhaupt verneint wird (CARREGAL et al. (1967)(17)). Es erscheint aber äußerst wichtig, neuere Angaben auch über die Verhältnisse beim Hund zu besitzen, da es sich gezeigt hat, daß zwischen Kreislauf und Atemzentren enge Verbindungen existieren (Literatur s. S. 21), und da die zentrale Atmungsregulation am Hund sehr viel besser studiert ist als bei der Katze, vor allem unter dem Gesichtspunkt der besseren Übertragbarkeit der Kreislaufregulation des Hundes auf die Verhältnisse beim Menschen (hoher Vagustonus ähnlich dem Menschen). Die Grundlage für ein Studium der zentralen Wechselbeziehungen ist aber auch in diesem Falle eine genaue Kenntnis der Lage. Es sollten daher in der vorliegenden Untersuchung die Grundlagen für eine möglichst genaue Kenntnis der anatomischen Lage der Atemzentren beim Hund gelegt werden, wobei von der Lokalisation der expiratorischen Population ausgegangen wurde. Im einzelnen sollten dabei folgende Fragen beantwortet werden:

- ob inspiratorische und expiratorische Neuronengruppen räumlich getrennt oder miteinander vermischt liegen
- ob es sich um bloße Anhäufungen solcher Neurone oder um eine räumlich geschlossene Population handelt
- ob die funktionellen Unterschiede im Entladungsmuster auch einer lokalisatorischen Differenzierung entsprechen
- ob vergleichend anatomisch die Lage der respiratorischen Population beim Hund der der Katze entspricht
- ob es einen morphologischen Hinweis bezüglich der Rhythmogenese gibt
- ob es ein morphologisches Substrat für die Korrelation zwischen Atmungs- und Kreislaufsteuerung gibt.

Bei der Untersuchung dieser Fragen ergaben sich auch mehrere Gesichtspunkte, die über die bisherigen bekannten Befunde an der Katze hinausgehen.

C. Methodik

=====

I. Versuchstiere

Die Versuche wurden an 21 Hunden beiderlei Geschlechts durchgeführt. Es wurden Hunde von möglichst einheitlichem Gewicht gewählt, um die Größenvariationen der *Medula oblongata* möglichst gering zu halten. Das Körpergewicht lag überwiegend zwischen 11 und 13 kg. Bevorzugt wurde die Rasse der Spitze verwendet.

II. Operationstechnik

1. Narkose

Als Anaesthetikum diente 10 %ige Urethan-, 2 %ige ChloraloseLösung. Die Initialdosis lag im Mittel bei 0,59 g/kg Körpergewicht. Die Narkose wurde langsam und kontinuierlich in die Vorderlaufvene appliziert. Weitere Narkosegaben wurden nach Bedarf in geringen Mengen (5 - 10 ml $\hat{=}$ 0,6 - 1,2 g) über den V. femoralis-Katheter verabreicht.

2. Katheter

a) V. femoralis-Katheter

Ein Polyäthylenkatheter wurde zur Injektion von Lösungen und Pharmaka in die V. femoralis eingelegt.

b) A. femoralis-Katheter

In die A. femoralis wurde ein harter dünner Polyäthylenschlauch zur blutigen Blutdruckregistrierung eingeführt.

3. Oesophagus-"Sonde"

Zur Registrierung der Atembewegungen wurde eine Oesophagus-"Sonde" in Anwendung gebracht. Die "Sonde" setzte sich aus einem harten Polyäthylenschlauch und einem daran gebundenen ovalen dehnbaren Gummiballon zusammen; beides wurde luftfrei

mit Wasser gefüllt. Die "Sonde" wurde so weit in den Oesophagus vorgeschoben, bis sich eine optimale intrathorakale Atemregistrierung ergab.

4. Trachealtubus

Prinzipiell bei jedem Versuchstier wurde ein Gummitubus mit aufblasbarer Manschette (nach RÜSCH) in die Trachea eingeführt, um bei etwaigem Atemstillstand das Beatmungsgerät (Mark 8 Respirator, Firma BIRD) sofort anschließen und um bestimmte Funktionsteste (Zuhalten des Trachealtubus auf Höhe der Inspiration, Insufflation) durchführen zu können.

5. Freilegung der Medulla oblongata

Zum Zwecke der operativen Freilegung der Medulla oblongata wurden die Hunde in Bauchlage in ein dafür gebautes Gestell gehängt. Der Mikromanipulator und die Ableitvorrichtung waren fest mit dem Hundegestell verbunden. Hundekopf und Mikromanipulator bildeten eine starre Einheit. Der Kopf des Hundes wurde in einer stereotaktischen Kopfhaltung (vgl. LANGHORST (1968)(45)) fixiert.

Ein medialer Hautschnitt von der Stirn bis ca. 25 cm caudal davon legte die Nackenmuskulatur frei. Zunächst wurden die Mm. temporales von der Schädelkalotte abgelöst, dann wurden die Nackenmuskeln nach Unterbindung ihrer zuführenden Arterien schichtweise abgetragen, bis die Membrana atlantooccipitalis dorsalis freilag. Diese wurde scharf vom Rand des großen Hinterhauptloches gelöst; die sich jetzt darstellende Dura mater wurde von der Innenfläche der Hinterhauptsschuppe mit kleinen keilförmigen Saugtupfern abgeschoben. Unter Schonung der Dura wurden die Knochen der

Hinterhauptsschuppe mit einer Knochenzange cranial bis knapp unter die Linea nuchae und nach lateral bis zum lateralen Teil der Condylen entfernt. Nach Incision der Dura mater bzw. der Membrana atlanto-occipitalis wurden diese nach lateral am Periost des Atlas vernäht. Blutungen aus den Knochen oder dem Sinus transversus wurden sofort mit Plastilin abgedichtet, wodurch größere Blutverluste vermieden werden konnten. Unter mikroskopischer Kontrolle wurde anschließend die Arachnoidea im Bereich der Cisterna cerebellomedullaris mit dünnen Insektennadeln durchtrennt, abgehoben und vom hinteren Teil der unteren Kleinhirnfläche (= Vermis inferior) gelöst. Das Kleinhirn wurde unter sorgfältiger Vermeidung von Gefäßverletzungen, die an dieser Stelle zu schwer stillbaren Blutungen führen können, nach cranial geschoben, bis der untere Teil der Rautengrube sichtbar wurde. Das Kleinhirn wurde in dieser Lage mit einem ca. 5 mm breiten Plastikbügel, der seitlich im Knochen verspannt war, fixiert.

III. Ableit- und Registriertechnik

In allen Versuchen wurden für die Ableitung bioelektrischer Aktionspotentiale aus den intramedullären Substraten glasisolierte Platin-Elektroden ($r_{pt} \approx 3,9 \Omega/\text{cm}$, Platindurchmesser $d = 20 \mu$, Durchmesser mit der Glasisolierung $q = 40 - 60 \mu$), die nach der Methode von v. BAUMGARTEN, KANZOW, KOEPCHEN, TIMM (9) hergestellt wurden, verwendet. Das Gewicht der Elektroden mit dem freien Stück Platindraht, das aus der Glasisolierung herausragte und zum Verbindungskabel des Vorverstärkers führte, betrug $\approx 0,7 \text{ mg}$.

Die Elektroden wurden von einer Elektrodenhalterung (v. BAUMGARTEN (1957)(6) bzw. KOEPCHEN, LANGHORST (1967)(42)) gehalten. Die Elektroden steckten in einem Paraffintropfen (Schmelzpunkt des Paraffins $t_s = 52^\circ\text{C}$), der in einer heizbaren Platinschlinge hing. Zum Ablö-

sen der Elektrode mußte die Schlinge mit Gleichstrom (Schlingenstrom 3 Ampere aus einem Konstantstromgenerator) geheizt werden, wodurch es der Elektrode möglich ist, in dem flüssigen Paraffin beinahe trägheitslos alle Pulsationen des Gehirns mitzuvollziehen. Durch diese Technik der "reitenden" Elektroden können Ableitartefakte vermieden werden, die durch Bewegungen einer starren Elektrode relativ zum Gewebe entstehen können, außerdem ermöglicht sie ein "Nachfassen" der Elektrode ohne Verlust der Ableitung (nähere Einzelheiten siehe KOEPCHEN, LANGHORST (1967)(42)).

Es wurde unipolar abgeleitet, die indifferente Bezugselektrode lag an der Operationswunde des Kopfes.

Die Elektrodenhalterung steckte im Haltearm eines Mikromanipulators (Firma LEITZ), der mit drei Meßuhren (Firma KÄFER, Skalenunterteilung bis 0,01 mm) ausgestattet war. Die Meßuhren waren so montiert, daß alle Einstellungen der Elektrode in alle Raumrichtungen gemessen werden konnten.

Die Elektroden wurden unter Sichtkontrolle eines Operationsmikroskops (Firma ZEISS) in das Gehirn eingestochen.

Die Elektrodenleitung - von der Elektrode bis zum Vorverstärker ein ca. 20 cm langes abgeschirmtes einadriges Kabel - führte zum Eingang eines Vorverstärkers (Firma Tectronix, Typ 123, Bandbreite 3 Hz bis 25 kHz, Verstärkung $v \approx 100$, $R_{\text{Eingang}} = 10 \text{ M}\Omega$, AC-Coupled), dessen Ausgang zum Eingang eines Zweistrahloszillographen (Firma Tectronix, Typ 565, Verstärkereinschub 2 A 61, Bandbreite 600 Hz bis 60 kHz, mit zusätzlichem Netzfrequenzfilter) verbunden war.

Am Ausgang des Kathodenstrahloszillographen (KO) war

Über einen Leistungsverstärker zur akustischen Kontrolle ein Lautsprecher geschaltet. Parallel zum Lautsprecherverstärker war über einen Abschwächer ein Magnetband (Modell TMC Mnemotrom, 7-spurig) geschaltet. Auf diesem Tonband wurden folgende Daten gespeichert:

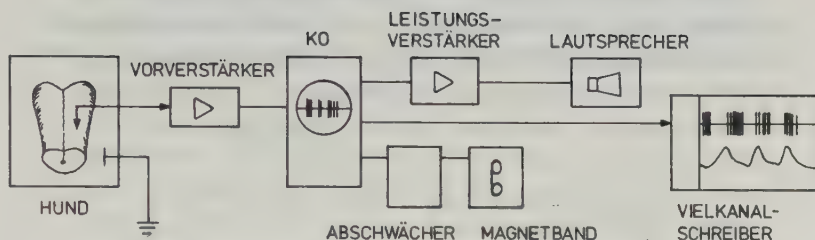
1. Herzfrequenz
2. Blutdruck
3. Atemschreibung
4. Neuronale Aktivität
5. Sprache

Parallel zum Tonbandgerät war ein Vielkanalschreiber geschaltet (SCHWARZER PEE 12), dessen Einschub (Modell AF 790 nach KOEPCHEN und HEINICH) aus der eingegangenen Neuronenaktivität mit einstellbarer Abgriffschwelle normierte Impulse und daraus einen zeitlichen Mittelwert bildet.

Die normierten Impulse wurden über einen weiteren Einschub (WE 561) auf einer anderen Spur direkt aufgezeichnet. Außerdem wurde auf dem Vielkanalschreiber aufgezeichnet:

1. Herzfrequenz aus dem Thorax-EKG.
2. Blutdruck, der in der A. femoralis über ein Druckelement (Statham P 23 D) und einen Verstärker (HELLIGE) gemessen wurde.
3. Atembewegungen, die mit der Oesophagus-"Sonde" registriert wurden; an diese "Sonde" war eine Druckfühler-Verstärker-Kombination angeschlossen. Die Messungen wurden ebenfalls über ein Meßinstrument (HELLIGE) angezeigt und mit dem Vielkanalschreiber über einen Einschub (GW 560) registriert.

Das folgende Schema gibt den technischen Versuchsaufbau wieder:



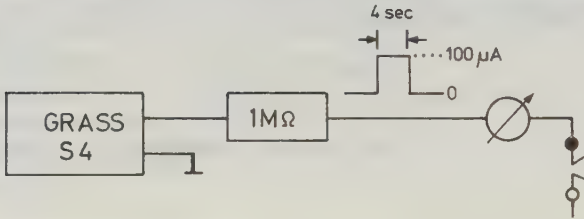
IV. Auswertung der gespeicherten Meßwerte vom Magnetband

Die auf Band gespeicherten Daten wurden über einen Zweistrahloszillographen zurückgespielt und mit einer Filmkamera ("Recordine" nach Dr.Ing. TÖNNIES) fotografisch unter Verwendung einer elektronischen Spike-Aufhellung aufgenommen.

V. Koagulationstechnik

Zum histologischen Nachweis und zur genauen nachmeßbaren Lokalisation der abgeleiteten Aktivitäten wurde an Punkten mit positivem Resultat ein Markierungspunkt nach der Methode von MOLLIKA, ROSSI und VENTURELLI (55) gesetzt: An der Elektrodenspitze wurde das Nervengewebe hitzekoaguliert oder eine Läsion von 180 - 260 μ Durchmesser gebrannt, die im histologischen Präparat leicht wiedergefunden werden konnte. Dazu wurden (nach der Methode von Dipl.Ing. KLÜSSENDORF) Stromimpulse konstanter Amplitude

von $100 \mu\text{A} \pm 1\%$ und gleicher Dauer von $4 \text{ sec} \pm 2\%$ von einem GRASS-S4-Stimulator (Ausgang 100 V , Dauer 4 sec durch Einzelimpulsauslösung) auf die Elektrode gegeben. In Serie zur Elektrode lag ein Widerstand von $R = 1 \text{ M}\Omega$.



VI. Histologische Aufarbeitung

Nach jedem Versuch, in dem abgeleitete Aktivität mit Elektrokoagulationspunkten ("E-Punkten") markiert worden war, wurde die Medulla oblongata genügend weit cranial und caudal quer durchtrennt und vorsichtig herauspräpariert. Das Medullenstück wurde sofort in 4 %iges Formalin eingebracht und dann in üblicher Weise in Paraffin eingebettet und nach WEIL gefärbt. Die WEIL'sche Färbung wurde gewählt, weil sie für die vorliegenden Zwecke durch Darstellung von Fasern und Zellen eine besonders gute Übersicht über die intramedullären Strukturen gibt.

D. Befunde

=====

I. Suchgebiet

In der Medulla oblongata von 21 Hunden wurde in 200 bilateralen Sondierungen ein Gebiet 1 mm rostral bis 6 mm caudal des Obex und $1,5 \text{ mm}$ bis 6 mm lateral der Medianlinie bis in Tiefen von 5 bis 6 mm systematisch stereotaktisch abgesucht.

II. Klassifizierung der gefundenen Aktivität

Zum Verständnis der Ergebnisse sollen zunächst die

Definitionen der Neuronengruppen erklärt werden.

Als "respiratorische Neurone" werden im folgenden alle Neurone bezeichnet, die in Salven im Rhythmus der Atembewegungen entladen. Die zeitlichen Bezugspunkte wurden dabei aus der intrathorakalen Druckregistrierung mit Hilfe der Oesophagus-"Sonde" gewonnen. In Kontrollexperimenten mit gleichzeitiger Phrenicusableitung ergab sich, daß bei der verwendeten Registrierung des intrathorakalen Druckes und der Phrenicusaktivität der Beginn der inspiratorischen Druckabsenkung unmittelbar vor Beginn der Phrenicusentladung erfolgt. Dieser Befund bedeutet, daß die hier angewendete Atemregistrierung die Atemphasen ohne Verzögerung wiedergibt. Die respiratorische Aktivität wurde entsprechend der Phasenzuordnung zum Atemzyklus in folgende Untergruppen unterteilt:

1. Expiratorische Aktivität

Unter "expiratorischer Aktivität" wird die Tätigkeit von Neuronen verstanden, die synchron mit der Phase der Expiration und/oder der Atempause entladen (Abb. 1 und Abb. 2).

2. Inspiratorische Aktivität

Unter "inspiratorischer Aktivität" wird sinngemäß die Tätigkeit von Neuronen, die synchron mit der Phase der Inspiration feuern, verstanden.

3. "Übergangsaktivität"

Atemrhythmische Neurone, deren Salven über die Grenzen einer Atemphase hinausreichen, werden als "Übergangsneurone" bezeichnet; dabei gibt es inspiratorisch-expiratorische Übergangsneurone und expiratorisch-inspiratorische Übergangsneurone.

Auch innerhalb der Gruppe der inspiratorischen bzw. expiratorischen Neurone können Zeitpunkte von Sal-

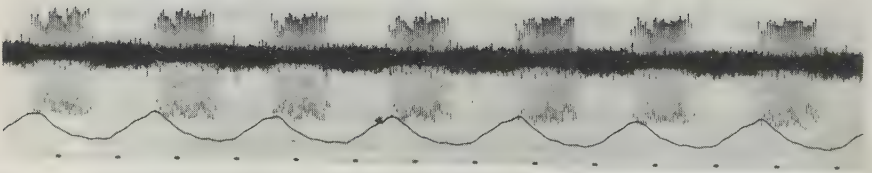


Abb. 1

Extrazellulär abgeleitete Aktivität eines typischen expiratorischen Einzelneurons.

Untere Kurve Auftragung der atemabhängigen intrathorakalen Druckregistrierung: Inspirationsbewegung zur Bildmitte, Expirationsbewegung entgegengesetzt.

Zeitmarkierung 1 sec.

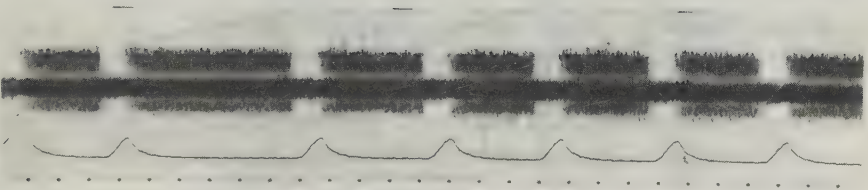


Abb. 2

Extrazellulär abgeleitete Aktivität von vielen expiratorischen Neuronen ("typische multiple expiratorische Aktivität").

Bilderklärung siehe Abb. 1.

venbeginn und Salvenende variieren. Um die respiratorischen Neurone eindeutig zu charakterisieren, wurde die Aktivität nach Anfang und Ende der Entladungssalve nach folgendem Schema klassifiziert (Abb. 3).

- 4 = Verlauf der expiratorischen Atemphase
- 5 = Beginn der expiratorischen Atemruhelage
- 6 = Verlauf der expiratorischen Atemruhelage

Die hier als Bezugspunkte gewählten Teilabschnitte des Atemzyklus sind darum verschieden lang gewählt, weil in der Regel Salvenbeginn und Salvenende sich in den Abschnitten 1, 3 und 5 häufen. Die Benennung der Typen erfolgte nach Anfang und Ende der Entladungssalve. Ein typisches expiratorisches Neuron, das seine Entladung zu Beginn der Expirationsbewegung beginnt und zu Beginn der nächsten Inspirationsbewegung beendet, würde nach dieser Klassifizierung A3E1-Neuron genannt werden.

Beispiele für Phasenzuordnungen der Übergangsaktivität siehe Abb. 4.



Abb. 4

Beispiel einer neuronalen "Übergangsaktivität" aus der Mischzone, hier vom Typ A5E3 (extrazelluläre Ableitung).

Sonstige Bilderklärung siehe Abb. 1.

4. Aktivität atemrhythmisch frequenzmodulierter Neurone ohne definierte Entladungspausen

Diese Form neuronaler Aktivität wurde als sekundär-atemrhythmisch gelegentlich gefunden, aber nicht in die Auswertung mit einbezogen (Abb. 5).



Abb. 5

Beispiel der extrazellulär abgeleiteten Aktivität eines wäh-

rend der Inspiration atemrhythmisch frequenzmodulierten Neurons (Reticularisneuron? (mittlere Spikes)). Daneben die Aktivität eines atypischen expiratorischen Neurons, hier vom Typ A3E2 (große Spikes). Ableitbefund aus der Mischzone.

Sonstige Bilderklärung wie bei Abb. 1.

Die abgeleitete expiratorische oder inspiratorische bzw. andersartige respiratorische Aktivität konnte dabei entweder von einem Einzelneuron ("Einzelableitung") (Abb. 1) oder von einer Menge von Neuronen ("multiple Ableitung") (Abb. 2) herrühren.

Die Einzelableitung ist erkennbar am Auftreten eines nahezu immer gleichen Entladungsmusters mit Aktionspotentialen nahezu gleicher Amplitude. Meist nehmen die Amplituden beim Erreichen der höchsten Frequenz etwas ab.

Als "multiple Aktivität" wird im folgenden speziell die Aktivität von vielen, gleichzeitig in der gleichen Atemphase tätigen Neurone bezeichnet, wenn daneben keine Aktivität von Neuronen mit grundsätzlich anderem Entladungsmuster miterfaßt wurde. "Multiple Aktivität" war also an Stellen abzuleiten, an denen alle Neurone, die mit der gleichen Elektrode erfaßt wurden, das gleiche Entladungsmuster besaßen.

III. Zahlenmäßige Verteilung der Ableitergebnisse

Neun Einstichserien wurden in der linken Hälfte der Medulla oblongata, elf in der rechten vorgenommen. 62 % der Einstiche waren respiratorisch positiv, d.h. es wurde respiratorische Aktivität abgegriffen, 38 % der Einstiche waren ohne respiratorischen Befund. Von diesen 62 % respiratorisch positiver Befunde entfie-

len ca. 12 % auf rein inspiratorische Aktivität, ohne daß vorher expiratorische Aktivität angetroffen wurde. Der Rest von 50 % verteilt sich auf expiratorische Aktivität und zum Teil auf die Aktivität in der sogenannten Mischzone (siehe später).

IV. Lagebeziehungen der verschiedenen Typen neuronaler Aktivität

1. Groblokalisation

Beim langsamen senkrechten Vordringen der Elektrode von dorsal ins Gewebe wurde in positiven Stichkanälen im allgemeinen als erstes Trigeminasaktivität angetroffen, meist Aktivität vom N. maxillaris und/oder N. mandibularis, seltener vom N. ophthalmicus. Um festzustellen, in welchem Kern- oder Fasergebiet des Trigemini sich die Elektrodenspitze gerade befand, wurden nacheinander die sensiblen Areale der drei entsprechenden Äste des N. trigeminus durch sensible Reizung erregt (z.B. durch Streichen des Fells, Betupfen der Nase, der Zunge, der Augen usw.). Durch optische und akustische Kontrolle der als Reizantwort auftretenden intramedullären Aktionspotentiale konnten die receptiven Felder im Trigeminiusbereich erfaßt werden.

Es war dabei interessant zu beobachten, daß die Gebiete, die im ZNS den N. ophthalmicus, den N. maxillaris und N. mandibularis vertreten, umgekehrt geschichtet sind im Vergleich zu ihrer peripheren Arealanordnung. Liegen also die sensiblen Areale in der Peripherie von oben nach unten in der Reihenfolge Ophthalmicus-Maxillaris-Mandibularis geordnet, so liegt in der Medulla oblongata zuoberst die Schicht des N. mandibularis, dann die des N. maxillaris und zuunterst die des N. ophthalmicus.

Damit konnte beim Hund die von MOUNTCASTLE et al.

(56) bei der Katze beschriebene somatotope Gliederung

des sensiblen Trigeminskernes in der Medulla oblongata in den Grundzügen bestätigt werden.

Die Oberflächenprojektion (Abb. 6) der in den Versuchen protokollierten Punkte mit Trigeminusaktivität gibt im wesentlichen stereotaktisch mit dem Mikromanipulator ermittelte Meßwerte wieder, daneben aber auch Werte, die durch histologische Kontrolle eines E-Punktes im gleichen Stichkanal nachgemessen wurden. Entsprechend der bekannten anatomischen Lage des sensiblen Trigeminskernes wurde die obere Grenze der Trigeminusaktivität in einer Tiefe von 0,3 bis 0,35 mm unter der dorsalen Oberfläche der Medulla, die untere Grenze in einer Tiefe von 2,2 bis 2,3 (maximal 2,5) mm unter der Oberfläche gefunden. Vergleichend anatomisch gibt dazu Abb. 7 die diesbezügliche Cytoarchitektonik eines Hirnstammquerschnitts der Ratte (nach WÜNSCHER, SCHOBER, WERNER (70)) wieder.

Im allgemeinen wurde in diesen Experimenten die Erfahrung gemacht, daß in Stichkanälen ohne Trigeminusaktivität auch keine respiratorische Aktivität angetroffen wurde, mit Ausnahme eines schmalen medial gelegenen Streifens expiratorischer Aktivität. Das heißt jedoch umgekehrt nicht, daß man respiratorische Aktivität finden wird, wo vorher Trigeminusaktivität anzutreffen war, da der sensible Trigeminskern in dem untersuchten Gebiet eine weitere Ausdehnung besitzt als die respiratorischen Areale. Wenn die Schicht der verschiedenen Anteile der Trigeminusaktivität mit der Elektrode durchfahren war, stieß man meistens in eine "stumme Zone", die entweder überhaupt keine oder nur sehr vereinzelt Ak-

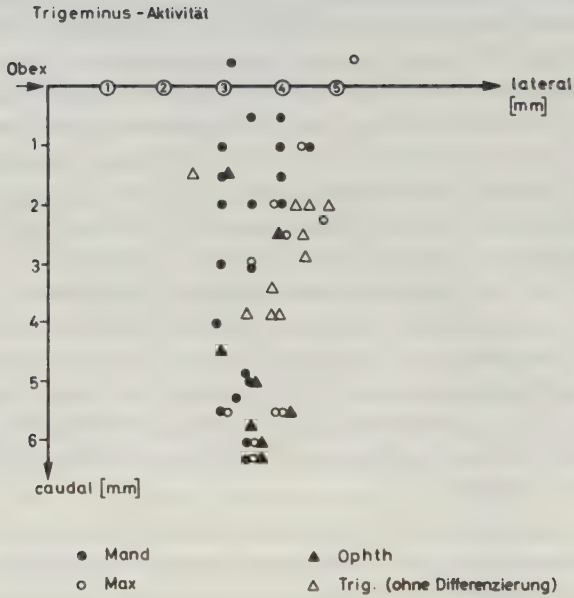


Abb. 6

Oberflächenprojektion der gefundenen Trigeminusaktivität auf die Dorsalfläche der Medulla oblongata. Keine Negativlokalisation.

Nähere Erläuterungen siehe Text.



Abb. 7

Cytoarchitektonik eines Hirnstammquerschnitts der Ratte (nach WÜNSCHER et al. (70)).

- Ap = Area postrema
- Am = Nc. ambiguus
- Cum = Nc. cuneatus medialis
- Gr = Nc. gracilis
- Lm = Nc. reticularis lateralis magnocellularis
- Lp = Nc. reticularis lateralis parvocellularis
- Old = Nc. olivaris accessorius dorsalis
- Olm = Nc. olivaris accessorius medialis
- Rd = Nc. reticularis dorsalis medullae oblongatae

Rv = Nc. reticularis ventralis medullae oblongatae
Sg1c = Substantia gliosa centralis
Sol = Nc. tractus solitarii
V spe = Nc. caudalis tractus spinalis ni. trigemini
XII = Nc. ni. hypoglossi

tivität aufwies. Ventral schloß sich in positiven Stichkanälen die expiratorische Neuronenaktivität an. In 2 Fällen wurde die expiratorische Aktivität schon direkt unter dem Trigeminuskerngebiet gefunden. In vielen Fällen wurde ventral der expiratorischen Aktivität noch inspiratorische angetroffen: Besonders im Obexbereich erbrachten viele Ableitungen ausschließlich inspiratorische Aktivität ohne vorherige expiratorische Aktivität.

2. Feinlokalisation

a) Erfassung der respiratorischen Aktivität

Beim Einführen und Ausfahren der Elektrode wurde die Erfahrung gemacht, daß die jeweilige Tiefenangabe an den Meßuhren, die am Mikromanipulator montiert waren, gewöhnlich um 0,05 bis maximal 0,2 mm differierten, auch bei vorsichtigem Vorgehen. Die Elektrode wurde dabei mit einer Geschwindigkeit von ca. 0,5 bis 0,75 mm pro Minute ins Gewebe vorgebracht. Die Tiefendifferenz ist begründet in der Eigenschaft des Nervengewebes, der eindringenden Elektrode nachzugeben und der zurückzudrehenden Elektrode anzuhafte. Dieser Fehler kann kompensiert werden, wenn es darum geht, innerhalb einer kürzeren Strecke "verzerrungsfreie" Verhältnisse zu bekommen. Man dringt dazu mit der Elektrode etwas in das Gewebe vor, dann fährt man sie langsam wieder eine kurze Strecke zurück und bringt sie anschließend wie-

der tiefer.

Bei der Annäherung an ein aktives Neuron bzw. eine Neuronenpopulation äußert sich eine sogenannte "Hintergrundsaktivität" zunächst in einem atemrhythmischen Rauschen, das bei weiterer Annäherung der Elektrode lauter wird und sich allmählich aus dem Rauschpegel abhebt. Bei noch weiterer Annäherung werden schließlich einzelne Aktionspotentiale sichtbar, die sich dann bei nahen Ableitungen akustisch als scharfes Knallen der einzelnen Aktionspotentiale im Lautsprecher zu erkennen geben. Im Oszillographen zeigt sich diese zellnahe Aktivität in Form großer Aktionspotentiale, deren Amplituden den Störpegel um ein Mehrfaches überschreiten: Während die Hintergrundsaktivität einschließlich elektronischen Rauschens etwa $100 \mu V_{SS}$ (Spitze-Spitze) betrug, erreichten die einzelnen Spikes im optimalen Fall Amplituden von ca. $800 \mu V_{SS}$.

Die - nach den weiter unten beschriebenen Kriterien gesetzten - E-Punkte wurden in diesen Punkten maximaler Aktivität angebracht.

Der Übergang von "Hintergrundsrauschen" zu deutlich sichtbarer und registrierbarer Aktivität ist ein fließender. Im allgemeinen beträgt die Entfernung zwischen eben wahrnehmbarer und deutlich registrierbarer Aktivität 0,1 bis 0,2 mm. Trat in einem Einstichkanal nur Hintergrundsaktivität auf (meist in einer Dicke von $\leq 0,2$ mm), so wurde dieser Stichkanal als solcher protokolliert und klassifiziert. Aus der erwähnten Entfernung zwischen Hintergrundsrauschen und deutlicher Aktivität ergibt sich, daß in dem entsprechenden Radius um einen solchen Stichkanal herum bei einem weiteren Einstich Aktivität gefunden werden mußte.

Infolge der fließenden Übergänge kann im Einzelfalle die Entscheidung, ob es sich um starkes Hintergrundrauschen oder bereits schwache "Aktivität" handelt, schwierig sein.

b) Lokalisationsmodus

Zur Lokalisation und Abgrenzung der respiratorisch aktiven Areale wurde bei den Experimenten in folgender Weise systematisch vorgegangen: Man ging von quer zur Längsachse der Medulla liegenden Einstichlinien aus, die jeweils in einer bestimmten Entfernung zum Obex gewählt wurden. Bei senkrechtem Einstich der Elektroden wird damit jeweils eine Querschnittsebene untersucht. In dieser Ebene wurde soweit lateral oder medial eingestochen, daß nach allen bisherigen Erfahrungen keine expiratorische (respektive respiratorische) Aktivität angetroffen werden konnte, und durchsuchte den Einstichkanal bis in Tiefen von 5 bis 6 mm.

Die ersten Einstiche waren demgemäß meist respiratorisch ohne Befund. Wurde dennoch respiratorische Aktivität angetroffen, so wurden die seitlichen Grenzen des Suchgebietes erweitert, bis man respiratorisch negative Einstichkanäle erreicht hatte. Danach sondierte man mit weiteren Einstichen in mediolateraler oder lateromedialer Richtung schrittweise in Abständen von 0,4 bis 0,5 mm in der gleichen Ebene solange, bis sich erste Anzeichen einer entfernt liegenden Aktivität im sog. "Hintergrundrauschen" (s.o.) zeigten. Traf man im nächsten oder übernächsten Einstich in das Zentrum der Aktivität, wurde sie analysiert, registriert und anschließend durch einen Elektrokoagulationspunkt markiert. Im gleichen Kanal wurde noch in tieferen Lagen nach

weiterer evtl. vorhandener expiratorischer (respektive respiratorischer) Aktivität gesucht und, wenn dies erfolglos war, erst jetzt die Elektrode aus diesem abgesuchten Kanal langsam ausgefahren.

Auf der gleichen Ebene wurde in der begonnenen Richtung die Medulla weiterhin schrittweise ausgelotet, bis folgende Einstichkanäle wiederum ohne expiratorischen Befund anzeigten, daß das expiratorische Gebiet an seinem äußersten medialen bzw. lateralen Rand eingegrenzt war. Zur Kontrolle wurden auf der gleichen Einstichlinie weitere Einstiche gemacht, um den respiratorisch negativen Befund des letzten negativen Einstichs zu bestätigen.

Bei diesem Vorgehen stellte sich heraus, daß außerhalb dieser Grenzen keine multiple expiratorische Aktivität mehr abzuleiten war. Es handelt sich also um relativ geschlossene Neuronenverbände.

Im Einzelexperiment war diese Abgrenzung besonders deutlich; die etwas undeutlicheren Grenzen der summierten Experimentalbefunde sind nur scheinbar und durch die interindividuelle Variation zu erklären. Abb. 8 zeigt ein solches Einzelexperiment: Medial und lateral der expiratorischen Aktivität liegen respiratorisch negative Punkte, dorsal ebenso. Ventral wurde in bestimmten Einstichebenen außer der expiratorischen Aktivität noch inspiratorische registriert (s. darüber unter D. IV).

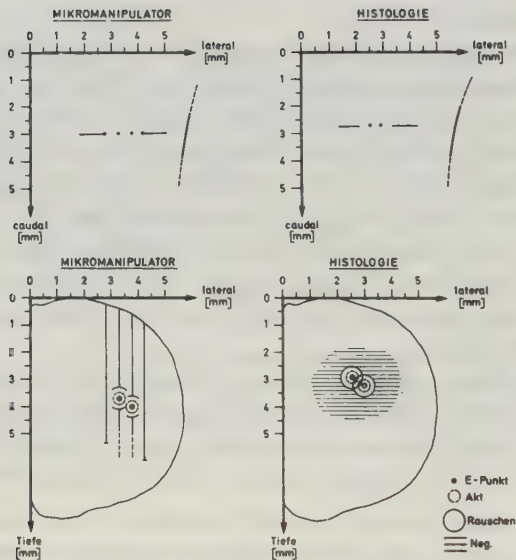


Abb. 8

Abgrenzung der geschlossenen expiratorischen Neuronenpopulation durch Negativlokalisation (halbschematisch).

Bild oben links: Oberflächenprojektion der expiratorisch positiven Ableitstellen (Punkte) und der negativen Ableitstellen (Striche) auf die Dorsalfläche der Medulla oblongata nach Wer-

ten des Mikromanipulators.

Rechte Linie am rechten Bildrand gibt den lateralen Medullenrand an. Der Nullpunkt des Koordinatensystems liegt am Obex.

Bild unten links: Halber Medullenquerschnitt mit Angabe der Lage von E-Punkten in den beiden positiven Stichkanälen; medial und lateral der E-Punkte je ein negativer Stichkanal (durchgezogene Senkrechten). Meßwerte vom Mikromanipulator.

Bild oben rechts und Bild unten rechts sind analog zu Bild oben links bzw. Bild unten links und geben die gleichen Ableitpunkte auf Grund der histologisch vermessenen Werte wieder. Die Punkte sind entsprechend der histologischen Schrumpfung "gewandert".

Näheres dazu siehe Text.

Ein Befund muß besonders hervorgehoben werden: Es wurde wiederholt festgestellt, daß die Ableiterfolge wesentlich vom Allgemeinzustand des Versuchstieres abhingen. Während in frühen Versuchsstadien die qualitativ gute Aktivität (große Aktionspotentiale) vieler expiratorischer Neurone in einem ausgedehnten Areal (jedoch innerhalb bestimmter örtlicher Grenzen) anzutreffen waren, verlor sich die Fülle der Aktivität mit zunehmender Verschlechterung des Zustands des Hundes (Hypoxie, metabolische Acidose etc.) bzw. aktueller Vertiefung der Narkose auch an Stellen, die im gleichen Versuch vor Stunden noch gute neuronale Aktivität ableiten ließen; expiratorische Aktivität (oft schon nur mehr von vereinzelt Neuronen bzw. nur noch vom Charakter des "Hintergrundsrauschens") konnte nur noch an Stellen abgeleitet werden, die sich nach Auswertung der Ergebnisse als zur expiratorischen Populationsmitte gehörig erwiesen.

c) E-Punkt-Kriterien

Befand sich die Elektrode in einem Gebiet multipler Aktivität (stark-, mittel- und wenigmultipl wurde im Versuchsprotokoll unterschieden), so wurde im Zentrum ein Elektrokoagulationspunkt gesetzt (vgl. Methodik V). Das Zentrum war sowohl akustisch durch Lautstärke der Entladungen als auch optisch auf dem Oszillographenbildschirm durch maximale Höhe der Spike-Amplituden bestimmbar. Das auf diese Weise bestimmte Zentrum der Aktivität lag in der Regel in der Mitte zwischen der dorsalen und der ventralen Grenze der expiratorischen Schicht, wie sie in der angegebenen Weise am Mikromanipulator abzulesen war.

Für alle anderen Befunde eines Stichkanals bzw. eines Experiments diente dieser E-Punkt als Bezugspunkt; z.B. für expiratorische Einzelneurone, die im Verlauf des Einstichs vor der multiplen expiratorischen Aktivität gefunden wurden, oder für inspiratorische Aktivität unter der expiratorischen Schicht.

In Ausnahmefällen wurden auch expiratorische Einzelneurone durch einen E-Punkt markiert, wenn diese z.B. außerhalb der geschlossenen einheitlichen Population lagen (speziell am rostralen und caudalen Ende der expiratorischen Population) und/oder einen besonders interessierenden expiratorischen Entladungstyp darstellten.

An jedem Tier wurden nur so viele E-Punkte gesetzt, daß eine sichere Verifizierung jedes einzelnen E-Punktes gewährleistet war.

Nach jeder Elektrokoagulation wurde eine Ableitkontrolle vorgenommen, die zeigen mußte, daß die Aktivität, wie sie vorher abgeleitet worden war,

verschwunden war; damit konnte man sicher sein, einen auffindbaren Markierungspunkt im Gehirngewebe gesetzt zu haben. Die Kontrolle wurde akustisch, optisch und graphisch durchgeführt: Akustisch wurde im Lautsprecher nach einem E-Punkt auch kein typisches respiratorisch-rhythmische "Hintergrundsrauschen" mehr vernommen, sondern nur noch das gleichmäßige Rauschen des Rauschpegels. Auch optisch war nur noch der übliche Rauschpegel am Oszillographenschirm zu sehen. Interessant ist allerdings, daß der Rauschpegel nach der Koagulation etwas kleiner wird. Ursache dafür ist vermutlich eine Verminderung des Ableitwiderstandes, weil die Gewebsmasse homogener wird, dadurch, daß membranöse Widerstände wegfallen.

V. Auswertung der histologischen Befunde

1. Histologische Vermessungstechnik

Aus der Summe der histologisch verifizierten E-Punkte wurde eine räumliche Darstellung der expiratorisch tätigen Population erarbeitet.

Die vorliegenden experimentellen Befunde wurden ausgewogen sowohl an der linken wie an der rechten Hälfte der Medulla oblongata erhoben (s.o.). Schon SCHIFF (1858/59)(63) hat festgestellt, daß die Cytoarchitektur der Medulla oblongata bilateral symmetrisch angeordnet ist. Diese Voraussetzung erlaubt, alle Befunde auf eine Seitenhälfte der Medulla oblongata zusammenzutragen.

In allen diesbezüglichen Abbildungen (mit Ausnahme von Abb. 17) werden deshalb die experimentellen Befunde immer nur in die rechte Seitenhälfte einer Medulla oblongata dargestellt.

Die E-Punkte im histologischen Präparat wurden

nach folgendem Verfahren vermessen: Das Querschnittsbild einer Medulla oblongata, das die größte Ausdehnung eines E-Punktes enthält, wurde unter dem Mikroskop 10fach vergrößert und mit einer LEITZ-Kamera fotografiert. In gleicher Vergrößerung und gleicher Einstellung wurde eine Meßlupe mit eingraviertem 1/10 mm Einteilung ebenfalls fotografiert.

Der Negativfilm wurde auf Bilder einer Größe von 11,0 x 16,5 cm vergrößert, was einer ca. 14fachen Vergrößerung des Medullenquerschnittes entspricht. Das Negativ des Meßlupenfotos wurde im gleichen Maßstab zu einer durchsichtigen Schablone vergrößert.

Mit dieser Schablone wurden alle benötigten Daten des histologischen Fotos gemessen (vgl. Abb. 9):

- I. Maximaler halber Querdurchmesser (von der Mittellinie zur lateralen Grenze),
- II. Maximaler dorsoventraler Durchmesser,
- III. die laterale Entfernung des E-Punktes von der Medianlinie (d.h. von der Verbindungslinie vom Sulcus medianus posterior zur Fissura mediana anterior),
- IV. die dorsoventrale Tiefe des E-Punktes (gemessen in einer sagittalen Parallele zur Medianlinie vom dorsalen Rand der Medulla oblongata bis zum E-Punkt).

Als Meßpunkt, an dem die Spitze der Elektrode angenommen wurde, galt die Grenze vom dorsalen zum mittleren Drittel eines E-Punktes. Diese Annahme wurde auf Grund theoretischer Überlegungen bezüglich der Ausbreitung der Stromwärme im Gewebe gemacht.

Außerdem wurde die Differenz d, die die late-

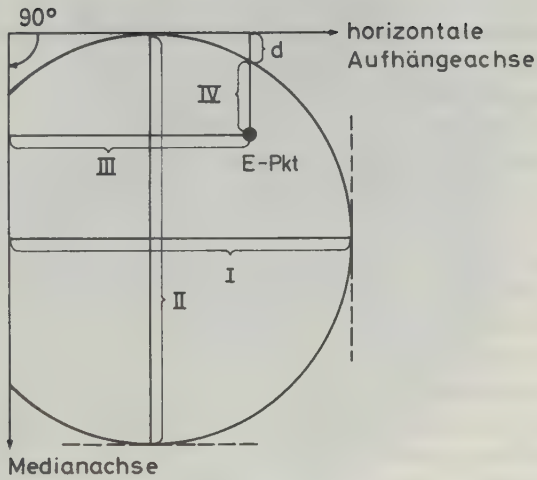


Abb. 9

Schema zur histologischen Vermessung eines halben Medullenquerschnitts mit E-Punkt. Siehe Text.

rale Krümmung des Medullenquerschnitts berücksichtigt, gemessen; d ist die Strecke der sagittalen Parallelen durch den E-Punkt vom Medullendorsalrand bis zur "horizontalen Aufhängeachse" (s.u.).

Für die Vermessung wurde ein rechtwinkeliges Koordinatensystem als Bezugssystem verwendet. Die Ordinate deckte sich mit der Medianlinie des Medullenquerschnitts, die Abszisse wurde tangential an den Dorsalrand des Querschnitts angelegt. Innerhalb dieses Bezugssystems wurden die laterale Lage und die Tiefe eines E-Punktes bestimmt.

Die craniocaudale Lage eines E-Punktes als dritte Dimension in dieser Messung wurde bestimmt über die Entfernung des E-Punktes zum Obex. Ausgehend vom Obex-Querschnitt wurden die histologischen Schnitte bis zum Querschnitt mit dem maximalen Durchmesser des betreffenden E-Punktes gezählt; Multiplikation der Schnittanzahl mit der Schnittdicke ergibt die Distanz zum Obex. Welcher Schnitt diesen E-Punkt trug, war im Einzelfall nicht ohne weiteres zu entscheiden, da oft zwei bis drei Schnitte eine gleichgroße Markierungsläsion aufwiesen.

Der Obex ist anatomisch definiert als die caudale Begrenzung der Fossa rhomboidea, die in ein kleines quergerichtetes Markblättchen, eben den Obex, ausläuft. Hier öffnet sich die Apertura mediana ventriculi quarti zum Zentralkanal. Diese Stelle ist sehr deutlich im histologischen Präparat wiederzuerkennen. Als Obexschnitt galt der Querschnitt, bei dem sich eine erste zusammenhängende Gewebelücke über den beginnenden Zentralkanal spannt (Abb. 10).



Abb. 10

Histologisches Bild eines Querschnitts durch die Medulla oblongata am Obex.

Vergrößerung ca. 15fach.

Ausreichende Konstanz der anatomischen Lage, leichte Darstellung und Erkennbarkeit während des Experiments, markante Stelle im histologischen Präparat ließen den Obex als stereotaktischen und histologischen Meßnullpunkt günstig erscheinen.

Eine Elektrokoagulationsläsion erstreckte sich in der histologischen Schnittserie von ihrem ersten Auftreten bis zu ihrem Verschwinden über ca. 11 ± 2 Schnitte, was einem Durchmesser von 180μ bis maximal 260μ entspricht. Diese Größe der Läsion war zu groß, um ein Einzelneuron exakt zu lokalisieren; da in diesen Versuchen aber vorwiegend multiple Aktivität eingegrenzt und markiert werden sollte, war die Größe der Läsion manchmal sogar kleiner als die Ausdehnung der Population, denn viele Einstichkanäle zeigten nach Setzen des E-Punktes bei weiterem Vordringen in die Tiefe noch expiratorische Aktivität (vgl. Abb. 17).

Die stereotaktischen Koordinaten eines E-Punktes wurden nur zur Erleichterung der systematischen Sondierungen während des Experimentierens verwendet und galten als Hinweis, wo der stereotaktisch erfaßte Ableitpunkt im histologischen Präparat zu suchen sei; die stereotaktischen Werte wurden aber nicht zur Ausarbeitung der nachstehend gegebenen räumlichen Darstellung verwendet. Dazu wurden nur die histologisch vermessenen Daten als gültig erachtet.

Eine Beziehung zwischen den stereotaktischen Koordinaten des Mikromanipulators und den an Hand der Histologie ermittelten wird noch diskutiert werden.

2. Normierung der Lokalisationen

Das hier geschilderte Auswertsystem für histologische Meßdaten konnte aber dann nicht in Anwendung gebracht werden, wenn es darum ging, Querschnitte einer bestimmten craniocaudalen Ebene aus verschiedenen Experimenten, die E-Punkte trugen, zu vergleichen und die Lagebeziehung der E-Punkte untereinander zu untersuchen; denn die Querschnitte, wie sie aus der Summe aller Versuche vorliegen, unterscheiden sich in ihren Umrissen z.T. beträchtlich voneinander. Deshalb wurde folgendes Auswertsystem ausgearbeitet: Die Überlegung, in welcher Richtung und zu welchem Punkt hin das histologische Präparat eines Medullenquerschnitts schrumpfen würde, führte zu der Annahme des Gewebemittelpunktes als Schrumpfungsmittelpunkt. Ausgehend von diesem Schrumpfungsmittelpunkt als theoretischem Nullpunkt wird ein proportionales "Wachsen" des Präparates bis zur natürlichen Größe konzipiert, ohne daß dieses dabei seine Strukturbeziehungen verliere.

Querschnitte unterschiedlicher Größe wurden nun unter diesen Annahmen über den Schrumpfungsmodus normiert, indem man ihre Umrisse in die weitestmögliche Übereinstimmung brachte. Es ist dann anzunehmen, daß auch die Strukturen innerhalb des Querschnittes sich bei diesem Verfahren am besten decken. Das Verfahren wurde so durchgeführt, daß an prägnanten Punkten der Querschnitte Parallelen zur Medianlinie gezogen wurden und der Abstand der Schnittpunkte der Medullenumrisse mit diesen Geraden gemessen wurde. Die Querschnitte wurden in eine solche Lagebeziehung gebracht, daß die Summe der Quadrate dieser Abstände ein Minimum ergab.

Ein Ziel vorliegender Arbeit war nämlich, aus der Summe der Befunde von vielen Hundemedullen eine

"Normmedulla" zu ermitteln, die repräsentativ und bezuggebend für alle verwendeten Hunde und für zukünftige Experimente am Hund sein soll. Zu diesem Zweck wurde in craniocaudalen Abständen von 1 mm je ein Querschnitt aus allen in dieser Region vorliegenden Querschnitten gemittelt. Die Lage der E-Punkte wurde in gleicher Weise wie die Umrisse auf den gemittelten Umriß korrigiert und auf den Querschnitt für den betreffenden Abschnitt eingezeichnet (s.u. Abb. 19).

3. Schrumpfungsfaktor

Um aus der Lage der Punkte im histologischen Präparat, die auf die angegebene Weise ermittelt wurde, deren wahre Lage in vivo ermitteln zu können, ist es notwendig, den Schrumpfungsfaktor bei der histologischen Verarbeitung zu berücksichtigen. Die Annahme eines in den vorliegenden Versuchen wahrscheinlichsten Schrumpfungsfaktors von 14 - 15 % (empirisch erhaltener Wert) führt zu einer Verschiebung der Punkte gegenüber der im histologischen Präparat ausgemessenen Lage. Bei der Korrektur der Punkte in bezug auf die Schrumpfung verlagern sich die Punkte - unter Annahme des angegebenen Schrumpfungsmittelpunktes - in zentrifugaler Richtung (vgl. Abb. 21 bzw. Abb. 22).

E. Ergebnisse =====

I. Lokalisatorische Ergebnisse

1. Lage und Ausdehnung des expiratorischen Gebietes

a) Räumliche Lage

Aus der Summe der histologisch vermessenen E-Punkte ergab sich folgende Lage und Ausdehnung der expiratorisch tätigen Neuronenpopulation:

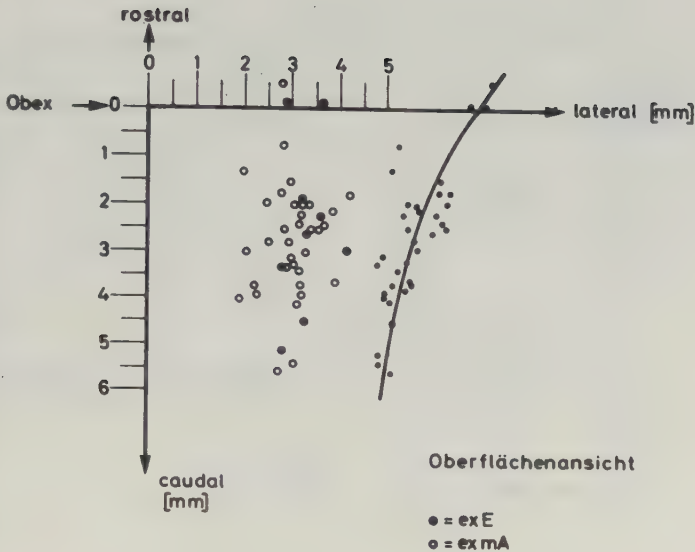


Abb. 11

Oberflächenprojektion aller E-Punkte aus expiratorisch positiven Ableitstellen auf die Dorsalfläche der Medulla oblongata (gemäß histologisch vermessenen Werten, unverändert ohne Einbeziehung des Schrumpfungsfaktors).

Der Nullpunkt des rechtwinkligen Koordinatensystems liegt am Obex, die Y-Achse deckt sich mit der Medianlinie der Medulla oblongata. Die durchgezogene Linie rechts bezeichnet den gemittelten lateralen Medullenrand, die kleinen Punkte geben die individuelle Lage des lateralen Randes der einzelnen Medullen für die in der gleichen Frontalebene liegenden Ableitpunkte wieder.

exE = expiratorisches Einzelneuron
ex m A = expiratorisch multiple Aktivität

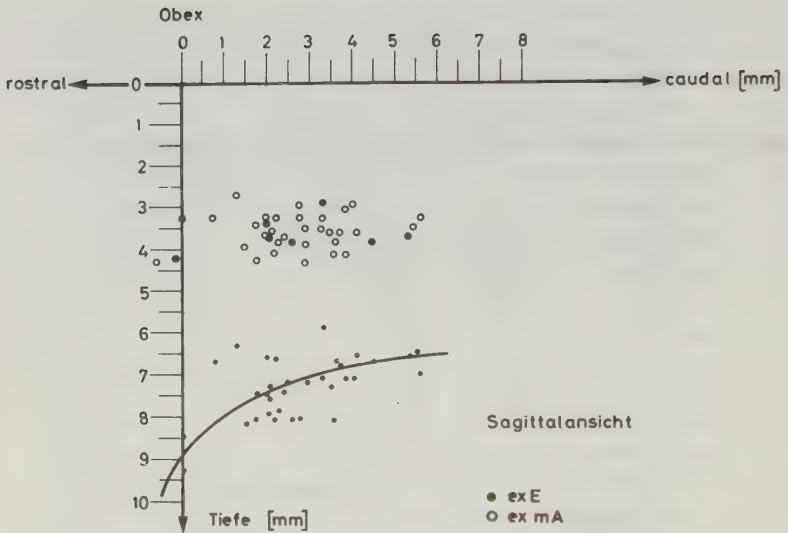


Abb. 12

Ansicht von lateral ("Sagittalansicht" in die Medulla oblongata) aller E-Punkte aus expiratorisch positiven Ableitstellen.

Untere durchgezogene gebogene Linie markiert den gemittelten ventralen Rand der Medullen, die kleinen Punkte geben die individuelle Lage des lateralen Randes der einzelnen Medullen für die in der gleichen Frontalebene liegenden Ableitpunkte wieder. Der Nullpunkt des rechtwinkligen Koordinatensystems liegt am Obex, die Horizontale entspricht dem Oberrand der Medullen.

ex E = expiratorisches Einzelneuron

ex m A = expiratorisch multiple Aktivität

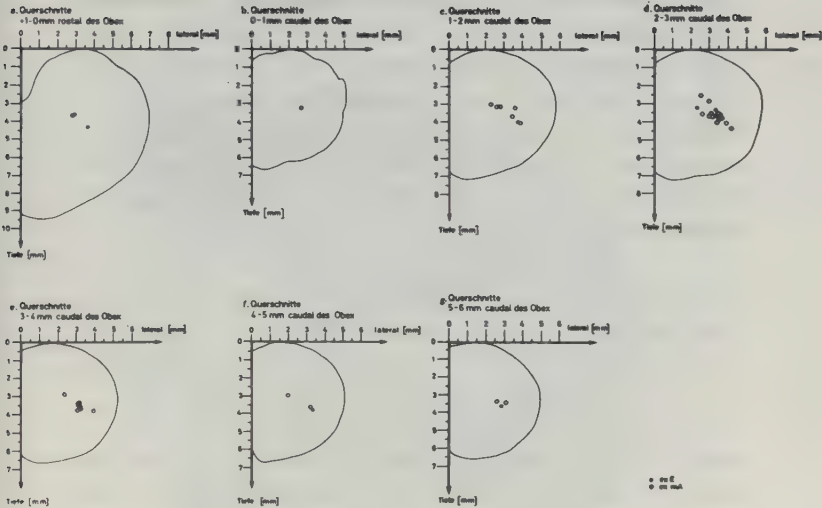


Abb. 13

Ansicht aller E-Punkte aus expiratorisch positiven Ableitstellen in gemittelten Halbquerschnitten (gemäß histologisch vermessener Werte, unverändert ohne Berücksichtigung eines Schrumpfungsfaktors).

Die Mittelung erstreckt sich über jeweils 1 mm in cranio-caudaler Richtung.

(Die Bezeichnung "+1 mm" bedeutet "1 mm rostral des Obex")

ex E = expiratorisches Einzelneuron

ex m A = expiratorisch multiple Aktivität

(Abb. 11 und Abb. 12): Die Hauptmasse der expiratorisch tätigen Neurone erstreckt sich in craniocaudaler Richtung von ca. 1,5 mm bis 4,5 mm caudal des Obex in einer mediolateralen Ausdehnung von insgesamt 2 mm bis 4 mm (Abb. 11 und Abb. 13) und in einer Tiefe von insgesamt 2,5 mm bis 4 mm (Abb. 12 und Abb. 13). Einzelne E-Punkte in craniocaudaler Richtung streuen noch bis 0,5 mm rostral bzw. 5,5 mm caudal des Obex. Es handelt sich dabei entweder um wenig multiple Aktivität oder um Einzelneurone.

Die Neurone liegen am caudalen Ende der Population in einer Tiefe um 3 mm (Abb. 14 und Abb. 13 f, g), bewegen sich in der Mitte der Population (von 1 - 4 mm caudal des Obex) (Abb. 15 und Abb. 13 c, d, e) in einer Tiefe von 2,5 bis 3,5 mm, und neigen sich am rostralen Ende der Population (Abb. 16 und Abb. 13 a, b) noch weiter in die Tiefe (3,5 mm und 4,2 mm (Einzelneuron)).

Bemerkenswert ist, daß sich die Population beim Fortschreiten von caudal nach rostral hauptsächlich zwischen 4 und 2 mm caudal des Obex insgesamt nach dorsolateral wendet entsprechend der Veränderung der Medullenform in rostraler Richtung.

Die expiratorische Population stellt im Querschnitt in ihrem ganzen craniocaudalen Verlauf ein elliptoides Kerngebiet dar; die Längsachse des Elliptoids verläuft von dorsomedial nach ventrolateral. Die dorsolaterale Begrenzung des Kerngebietes läuft der dorsolateralen Medullenoberfläche etwa parallel, sodaß bei sagittalem Einstich die dorsale Grenze des Kerngebietes stets in gleicher Tiefe angetroffen wird.

In der craniocaudalen Mitte der Population schwillt

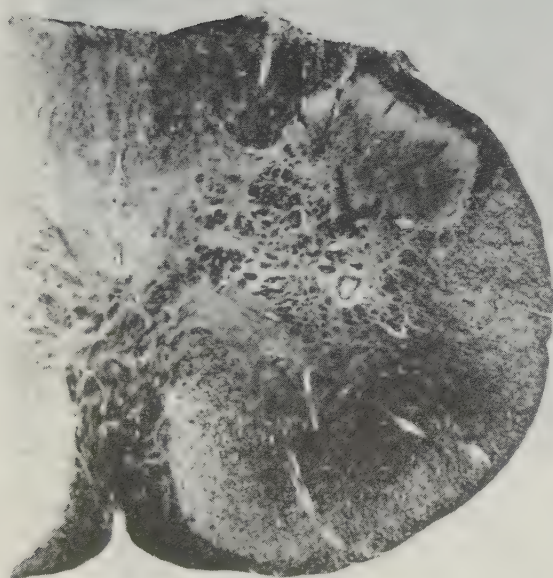


Abb. 14

Histologische Lage eines E-Punktes am caudalen Ende des expiratorisch tätigen Gebietes.

Vergrößerung ca. 15fach.

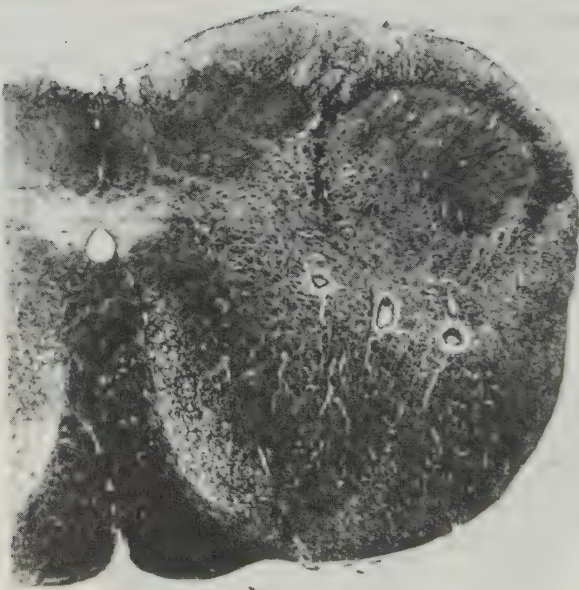


Abb. 15

Histologische Lage von E-Punkten im Zentrum der expiratorisch tätigen Neuronenpopulation.

Der rechte laterale E-Punkt markiert ein expiratorisches Einzelneuron, die beiden medialen Punkte multiple expiratorische Aktivität.

Vergrößerung ca. 15fach.

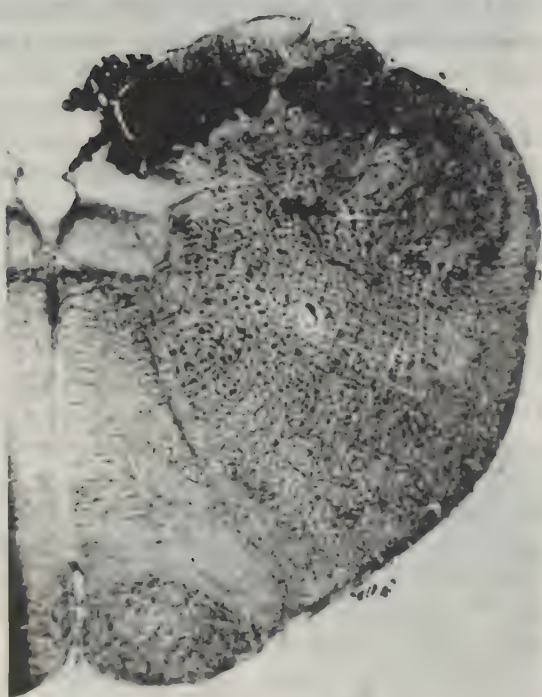


Abb. 16

Histologische Lage eines E-Punktes am rostralen Ende des expiratorisch tätigen Gebietes.

Vergrößerung ca. 15fach.

die mediolaterale Breite von 2 mm (auf Höhe 1 bis 2 mm caudal des Obex) auf 2,5 mm an (auf Höhe 2 bis 3 mm caudal des Obex) und nimmt auf 2 mm (auf Höhe 3 bis 4 mm caudal des Obex) wieder ab, um weiter caudal noch schmaler zu werden (Abb. 13 und Abb. 18 bzw. 19).

Abb. 12 gibt einen Einblick in die Lage der E-Punkte, wie sie sich auf einen Sagittalschnitt projizieren. In dieser Abbildung geht die Information aus Abb. 13 und Abb. 18 bzw. 19, daß die E-Punktansammlung in etwa parallel zur dorsolateralen Medullenkürmung schräg im Querschnitt liegt, verloren.

In der summarischen Darstellung der Abbildungen 11 und 12 kommt ein im Einzelexperiment festzustellender und histologisch gesicherter Befund nicht zur Darstellung, daß nämlich vor Auffinden der eigentlichen geschlossenen multiplen Aktivität verstreute expiratorische Einzelneurone angetroffen wurden. Diese lagen entweder dorsal, dorsomedial oder dorsolateral der expiratorischen Population, nicht dagegen ventral. Diese Tatsache kommt in Abb. 13 noch am besten zum Ausdruck.

In 2 Fällen wurde statt der sonst üblichen expiratorischen Einzelneurone vor der geschlossenen multiplen expiratorischen Aktivität verstreut inspiratorische Aktivität gefunden. Einmal an dem Punkt mit den Koordinaten caudal (C) 3,0 mm, lateral (L) 2,75 mm, Tiefe (T) 1,5 mm und in einem anderen Experiment an dem Punkt mit den Koordinaten C 2,82 mm, L 3,5 mm und T 2,5 mm; in letzterem wurde jedoch lediglich inspiratorisches Rauschen von feiner, heller Tonqualität gehört.

Die Geschlossenheit der expiratorischen Population geht auch daraus hervor, daß der Raum zwischen 2 mit einem E-Punkt markierten Ableitstellen nicht etwa expiratorisch "leer" war, sondern daß auch dort expiratorische Aktivität angetroffen wurde. Befunde von dicht nebeneinanderliegenden E-Punkten stützen diese Ansicht (Abb. 17).

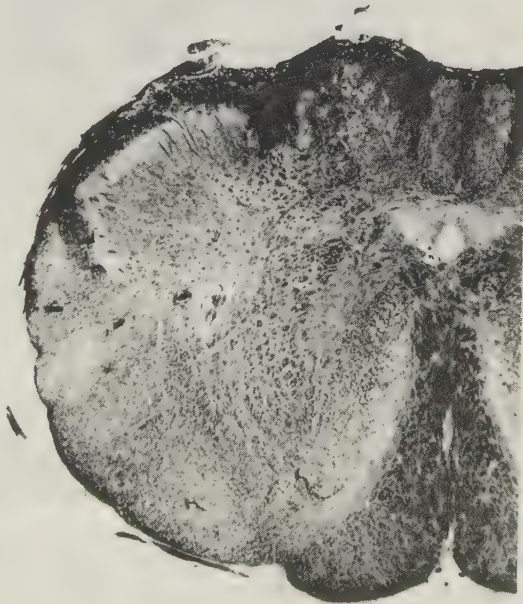


Abb. 17 (auf S. 77)

Histologisches Bild eines Querschnitts mit zweimaligem E-Punkt im gleichen Einstichkanal bei starker expiratorischer Schicht
Vergrößerung ca. 15fach.

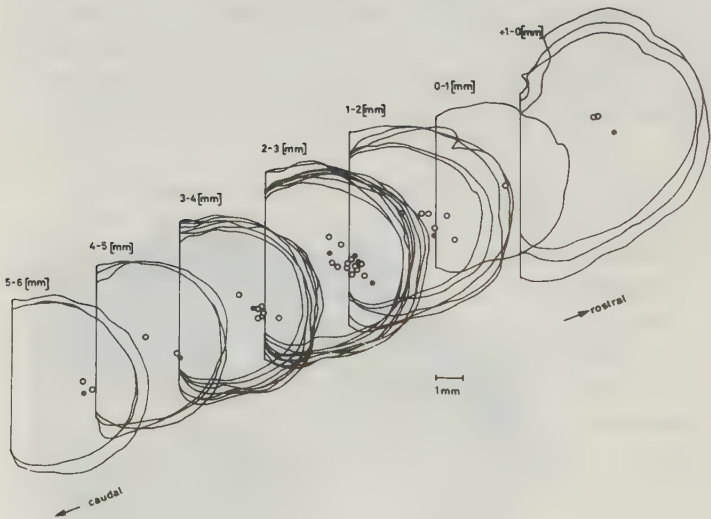


Abb. 18

Räumliche Rekonstruktion des expiratorisch tätigen Gebiets anhand von E-Punkten aus expiratorisch positiven Ableitstellen in halbschematische Querschnitte.

Die Darstellung wurde nach dem Normierungsverfahren gemäß histologischen Werten erstellt (vgl. Text).

Die craniocaudale Achse wurde zwecks besserer Darstellung nicht-maßstabgerecht gedehnt.

Im Zentrum der expiratorischen Population war während der Pause zwischen den Salven keinerlei andere Aktivität abzuleiten.

Als Ziel aller Lokalisationsauswertung galt die räumliche Rekonstruktion des expiratorisch tätigen Gebietes, wie es im anatomischen Zusammenhang in der Medulla oblongata liegt (Abb. 18). In dieser Abbildung sind lokalisatorische Befunde gemäß histologisch ermittelten Werten (unverändert ohne Korrektur durch einen Schrumpfungsfaktor) dargestellt. Berücksichtigt wurde in dieser Darstellung die interindividuelle Varianz der verschiedenen großen Hundemedullen (keine Mittelung der Querschnitte und der zugehörigen E-Punkte). Die Abbildung wurde nach dem in Kap. C. V. 2. erläuterten Normierungsverfahren erstellt.

Aus Abb. 18 wurde Abb. 19 entwickelt: Abb. 19 zeigt die räumliche Rekonstruktion des expiratorischen Gebietes in eine normierte (s.o.) und gemittelte Hundemedulla (histologische Meßwerte unverändert ohne Einbeziehung eines Schrumpfungsfaktors; Mittelung der Querschnitte und aller zugehörigen E-Punkte in craniocaudalen Abständen von 1 mm, s.o.). Die normierte und gemittelte Hundemedulla wurde einem x-y-z-System einbeschrieben. Die Mittelung erbrachte ein Zusammenrücken der E-Punkte, so daß die Population dichter wurde als nach Aussage der Abb. 18.

In den beiden letztgenannten Abbildungen erkennt man die Verteilung und Lage der E-Punkte innerhalb der jeweiligen mm-Abschnitte in craniocaudaler

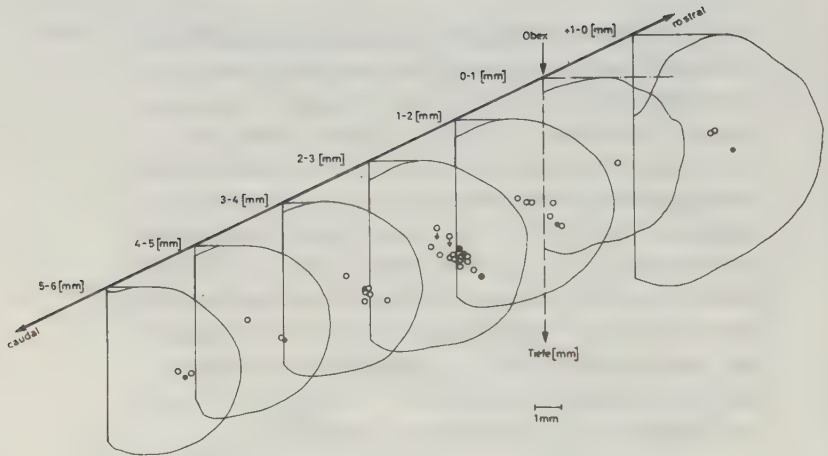


Abb. 19

Räumliche Rekonstruktion des expiratorisch tätigen Gebiets anhand von E-Punkten aus expiratorisch positiven Ableitstellen.

Die Darstellung gibt normierte (vgl. Text) und (über Abschnitte von jeweils 1 mm in craniocaudaler Richtung) gemittelte Medullenquerschnitte mit gemittelten E-Punkten wieder. Die normierten und gemittelten Medullenquerschnitte wurden einem rechtwinkligen XYZ-System einbeschrieben, die Z-Achse wurde zwecks besserer Darstellung in craniocaudaler Richtung nichtmaßstabsgerecht gedehnt.

Richtung und die Häufung von E-Punkten zwischen den Schnittebenen 1 - 2 mm, 2 - 3 mm und 3 - 4 mm. Es könnte der Eindruck entstehen, daß in den "Ballungszentren" besonders oft eingestochen wurde und demzufolge auch öfters Aktivität abgeleitet und markiert werden konnte.

Es war jedoch versucht worden, einigermaßen ausgewogen jede craniocaudale mm-Ebene zu untersuchen: Von allen Einstichen wurde auf der Ebene (+)1 - 0 1 rostral des Obex 12,5 % der Einstiche, auf der Ebene 0 - 1 mm caudal des Obex 12 %, auf der Ebene 1 - 2 mm 8,5 %, auf der Ebene 2 - 3 mm 18,5 %, auf der Ebene 3 - 4 mm 14 %, auf der Ebene 4 - 5 mm 19 % und auf der Ebene 5 - 6 mm caudal des Obex 15,5 % aller Einstiche vorgenommen.

Die in der Darstellung imponierenden Häufungen von - durch E-Punkte markierte - positiven Ableitstellen entsprechen also der tatsächlichen Dichte der expiratorischen Population.

Am rostralen Ende beginnt die expiratorische Population sich in ihrer strengen Geschlossenheit aufzulösen zugunsten einer Mischung inspiratorischer und expiratorischer Neurone bzw. Neuronengruppen, die weiter unten als "Mischzone" beschrieben wird. Es wird jedoch auch auf dieser Höhe noch unvermischte multiple expiratorische Aktivität angetroffen, die an der medialen und lateralen Flanke die Mischzone ein Stück weit nach rostral begleitet. Auch diese rostral gelegene multiple expiratorische Aktivität wurde jeweils mit einem E-Punkt markiert, da es das Ziel dieser Studie war, die gesamte Ausdehnung der expiratorisch tätigen Neuronenpopulation im unteren Hirnstamm des Hundes festzustellen. Auf



Abb. 20

Originalfoto der Dorsalfläche einer Medulla oblongata eines Versuchshundes mit Oberflächenprojektion der expiratorischen E-Punkte.

Skaleneinteilung in mm.

diese Weise liegen E-Punkte auch noch in der Ebene 0 - 1 mm caudal des Obex und z.T. in der Ebene 1 - 2 mm caudal des Obex.

Der rostrale Übergang der geschlossenen expiratorischen Population in eine mediale und eine lateral zur Mischzone gelegene Flanke ist besonders in Abb. 11 angedeutet zu erkennen. Die Ausparung zwischen den beiden Flanken konnte in mehreren Versuchen bestätigt werden. Dabei wurde die mediale Flanke in diesen Experimenten deutlicher erfaßt. Auch auf der Oberflächenprojektion der expiratorischen E-Punkte auf das Originalfoto einer Hundemedulla ist dieser Befund zu erkennen (Abb. 20).

Es wird noch einmal darauf hingewiesen, daß alle vorgenannten Abbildungen eine Wiedergabe der expiratorisch tätigen Neuronenpopulation nach unveränderten histologischen Vermessungen der E-Punkte darstellen.

Ist beabsichtigt, in-vivo-Verhältnisse zur Ansicht zu haben (z.B. zwecks Orientierung während des Experimentierens), so erweisen sich Abb. 21 bzw. Abb. 22 als praktisch, in denen ein Schrumpfungsfaktor von 15 % berücksichtigt ist. Dieser Schrumpfungsfaktor ist ein empirischer Wert aus eigenen Versuchen (s.o.).

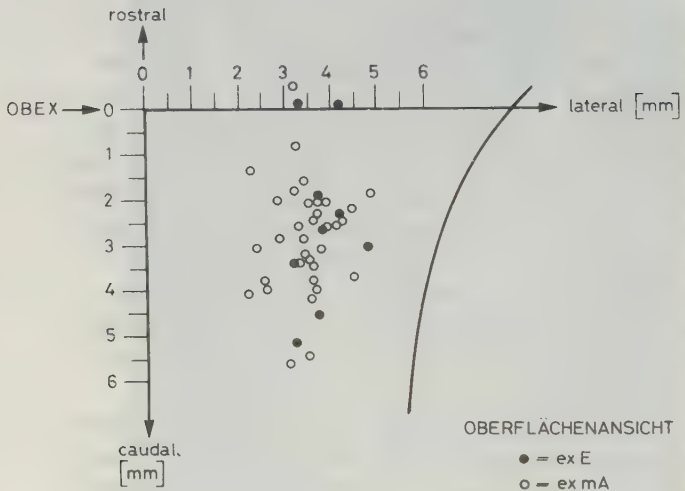


Abb. 21

Oberflächenprojektion aller E-Punkte von expiratorisch positiven Ableitstellen auf die Dorsalfläche der Medulla oblongata. Das Diagramm wurde nach histologisch vermessenen Werten unter Einbeziehung eines empirisch erhaltenen Schrumpfungsfaktors (ca. 15 %) erstellt.

Bilderklärung sonst wie bei Abb. 11.

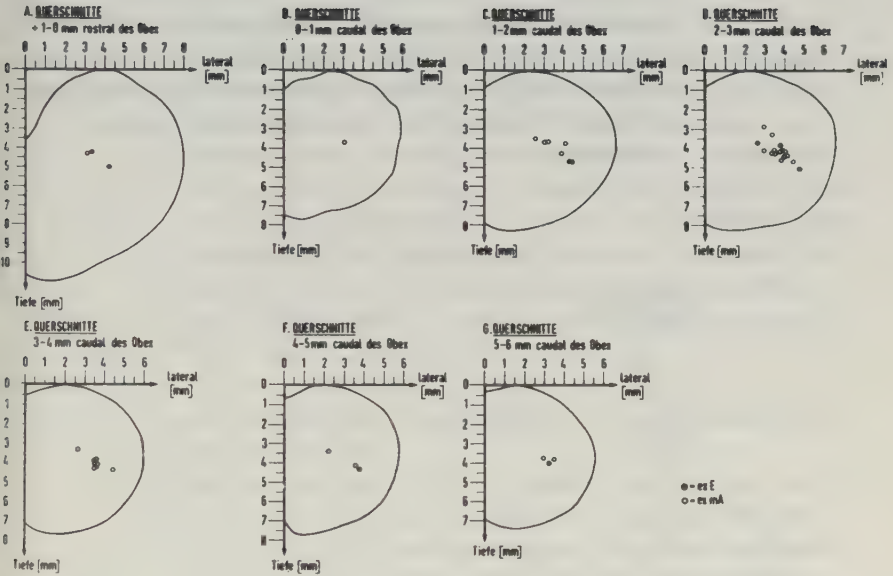


Abb. 22

Ansicht aller E-Punkte aus expiratorisch positiven Ableitstellen in gemittelten Halbquerschnitten. Das Diagramm wurde nach histologisch vermessenen Werten unter Einbeziehung des empirisch erhaltenen Schrumpfungsfaktors (ca. 15 %) erstellt.

Sonstige Bilderklärung siehe Abb. 13.

b) "Elektrische Schichtdicke"

Die "elektrische Schichtdicke", d.h. die Distanz zwischen erstem Auftreten und Verschwinden der expiratorischen neuronalen Aktivität (s. D. IV. 2 a/b) war in verschiedenen craniocaudalen Höhen nicht gleich (Abb. 23). Rostral und caudal ist die elektrische Schicht dünn, in der Populationsmitte schwillt sie an.

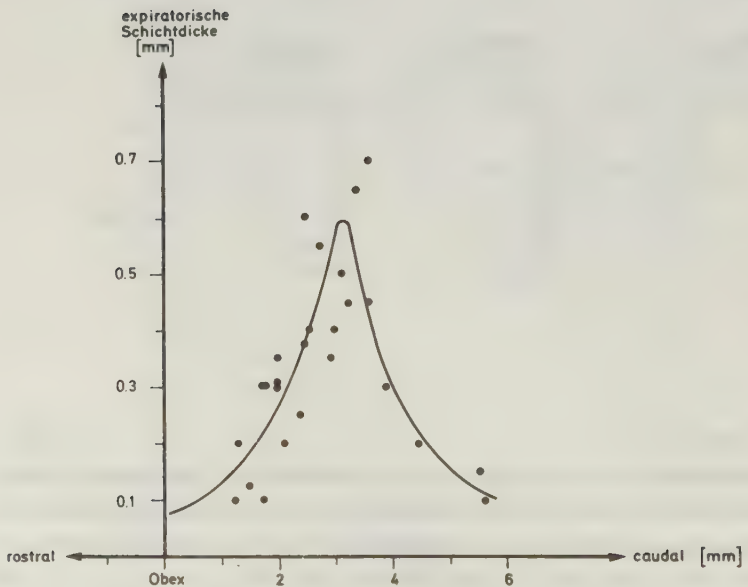


Abb. 23

Expiratorische "elektrische Schichtdicke".

Im Diagramm sind auf der x-Achse die unterschiedlichen sog. expiratorischen elektrischen Schichtdicken aufgetragen, auf der y-Achse der jeweilige caudale Abstand der betreffenden

Einstichkanäle vom Obex. Vgl. Text.

Eng damit gekoppelt ist die Intensität der Aktivität: Während sie im Zentrum mächtig in Erscheinung tritt, ist sie an den rostralen und caudalen Enden schwächer und nur noch wenig multipel. Außerdem ergab sich immer wieder in der akustischen und oszillographischen Kontrolle der Eindruck, daß im Zentrum der Aktivität die Aktionspotentiale des Einzelneurons eine größere Amplitude und Dauer besaßen, d.h. die Intensität der Entladung größer war. Dieser Befund wurde nicht systematisch nachgeprüft.

c) Abgrenzung und Lagebeziehung gegenüber benachbarten Strukturen

Während in der Literatur bisher die Lage der expiratorischen Neurone als bevorzugte Stelle zum Auffinden der expiratorischen Aktivität beschrieben wurde, konnte in dieser Studie festgestellt werden, daß beim Hund die expiratorisch tätige Neuronenpopulation im unteren Hirnstamm gegen benachbarte Strukturen und gegen eine inspiratorisch tätige Neuronenpopulation (s.u.) gut abgegrenzt ist.

Die expiratorisch tätige Neuronenpopulation, wie sie sich nach Maßgabe der E-Punkte lokalisiert, liegt inmitten der *Formatio reticularis*. In weiterer Umgebung gruppieren sich die Kerngebiete des dorsal gelegenen *Trigeminus*, des dorsomedial gelegenen *Nc. ni. hypoglossi* (von einer bestimmten craniocaudalen Höhe ab, auf der er die Reste des Vorderhorns und dessen *Nc. reticularis cornu*

anterioris topographisch ablöst) und der Nc. reticularis lateralis magnocellularis. Das expiratorische Kerngebiet wird ventromedial von den Zellen des Nc. reticularis ventralis medullae oblongatae und dorsolateral vom Nc. reticularis dorsalis medullae oblongatae umgeben, die rostral im Nc. reticularis gigantocellularis bzw. Nc. reticularis parvocellularis ihre Fortsetzung finden (vgl. Abb. 7).

Obwohl die abgeleiteten Zellen selbst durch den E-Punkt zerstört werden, konnte durch Beobachtung der noch intakten Umgebung und vor allem der intakten Gegenseite festgestellt werden, daß etwa die Hälfte der E-Punkte im Nc. ambiguus oder in seiner unmittelbaren Nachbarschaft gelegen war. Dabei ließ sich nur ein kleiner Teil davon direkt in den Nc. ambiguus lokalisieren, die Überwiegende Zahl jedoch in dessen dorsomediales Randgebiet.

Die andere Hälfte der E-Punkte lag außerhalb des Nc. ambiguus. Hiervon lag die Überwiegende Zahl in der Formatio reticularis und zwar dorsomedial vom Nc. ambiguus.

Einige E-Punkte in den caudalen Abschnitten lagen ventrolateral am caudalen Ende des Nc. ambiguus an der Grenze der beginnenden weißen Substanz. Die am weitesten vom Zentrum der E-Punkt-Anhäufung entfernten vereinzelter E-Punkte liegen in dorsomedialer Richtung in oder unterhalb einer hier meist zu beobachtenden Verdichtung der Faserungen der Formatio reticularis. Ventrolateral von diesen entfernter liegenden Punkten kreuzen sich die Fibrae arcuatae mit deutlichen, nach ventrolateral laufenden Faserzügen. Im Bereich dieser letzt-

genannten Faserzüge, vorwiegend ventromedial an sie angrenzend, liegt die Masse der dem Nc. ambiguus nahen E-Punkte. Zur Verdeutlichung sind in Abb. 24 die E-Punkte aus der Ebene 2 - 3 mm caudal des Obex in ein Originalfoto eines histologischen Querschnitts übertragen worden.

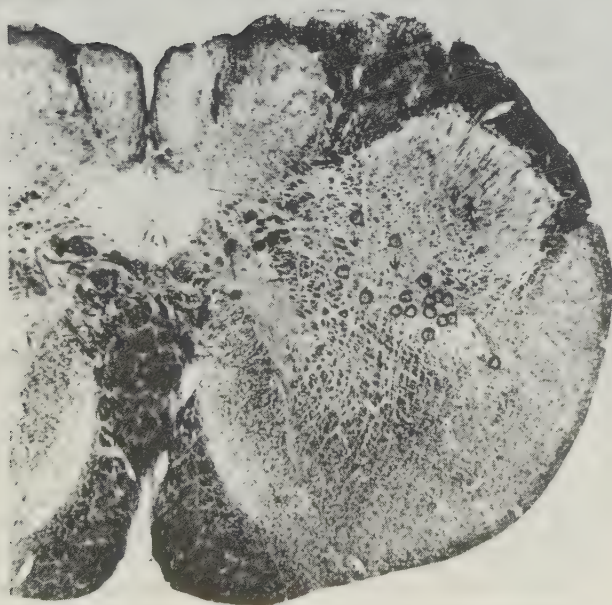


Abb. 24 .

Querschnitt durch eine Medulla oblongata mit originalem E-Punkt und übertragenen E-Punkten aus dem zugehörigen Millimeter-Abschnitt.

Die mit einem Pfeil versehenen beiden obersten E-Punkte lokalisieren sich entsprechend histologisch-analoger Strukturbe-

ziehung in die Gesamtpopulation. Herausfallen dieser E-Punkte wahrscheinlich in nicht-senkrechter Schnittführung in dem betreffenden Präparat begründet.

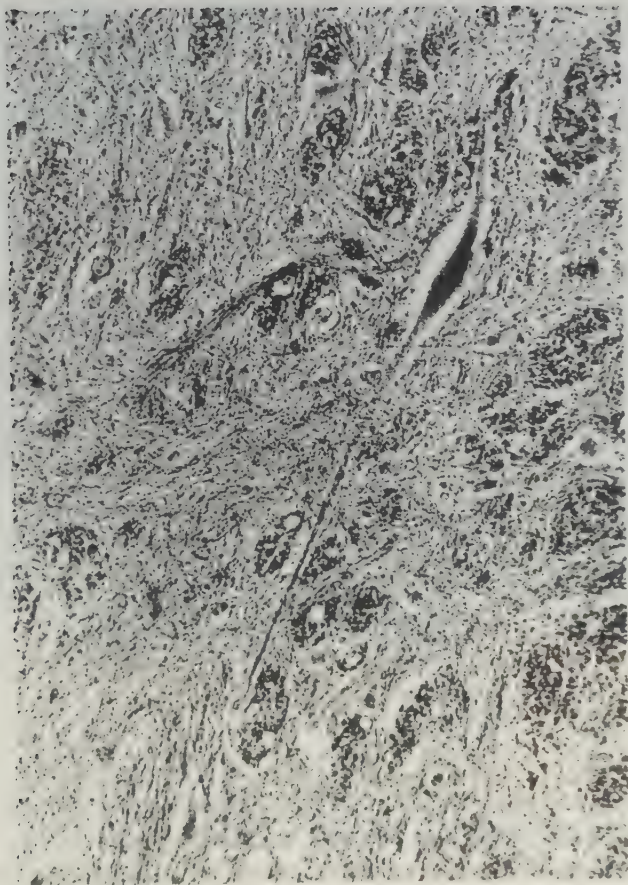
Vergrößerung ca. 15fach.

d) Cytologische Zuordnung

Es wurde versucht, soweit es die verwendete histologische Färbemethode erlaubte, cytologische Zuordnungen zu treffen, da die durch die Ableitungen funktionell abgegrenzte Neuronenpopulation sich mit keinem der bekannten Kerngebiete dieser Region deckt (vgl. z.B. MEESEN und OLSZEWSKI (53), GERHARD und OLSZEWSKI (24)). Tatsächlich erbrachte Zellvergleich mit der analogen Stelle auf der Gegenseite des E-Punktes und Zellbetrachtung zwischen zwei E-Punkten gehäuft Zellen bestimmten Typs.

Dabei handelte es sich um (ca. $45 - 50 \mu$ lange und $15 - 20 \mu$ breite) länglich-birnenförmige, dunkel gefärbte Zellen mit mittelfeiner NISSL-Substanz und zentralem Kern (Abb. 25) oder es waren mittelgroße (ca. $50 - 55 \mu$ lange und $20 - 25 \mu$ breite) ovoid-polygonale, hellere Zellen mit mittelgrobscholliger NISSL-Substanz und zentralem Kern (Abb. 26 - 28). Es besteht die Vermutung, daß es sich hierbei um die gesuchten Neurone handelt.

Die geschilderten cytologischen Befunde sind natürlich nur ein erster Ansatzpunkt zu einer cytologischen Zuordnung der funktionellen Befunde, der aber bereits zeigt, daß es wahrscheinlich ist, daß solche Zuordnungen existieren. Für eine feinere Diagnostik in dieser Richtung wäre die Anwendung

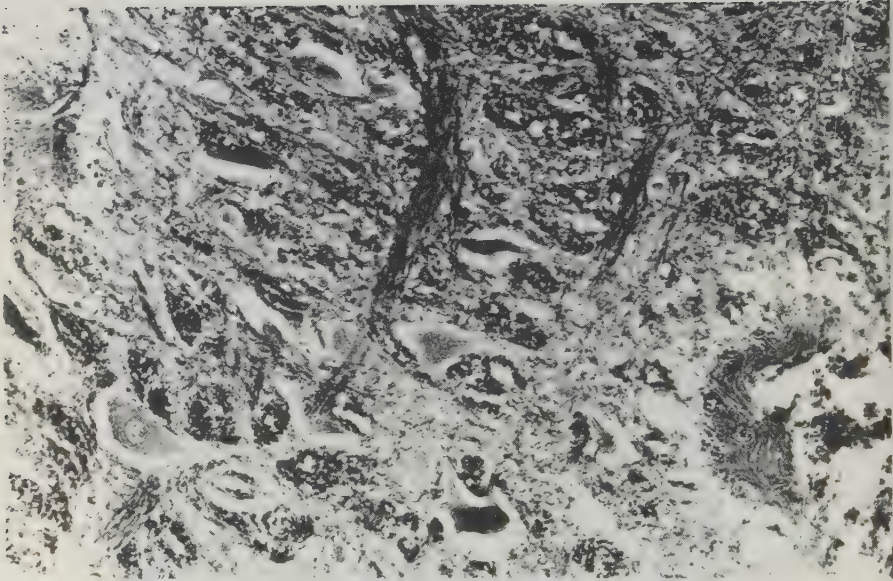


— 30 μ

Abb. 25

Zellbild eines wahrscheinlich expiratorisch tätigen Neurons
mit langem Neuriten.

Vergrößerung ca. 300fach.



— 50 μ

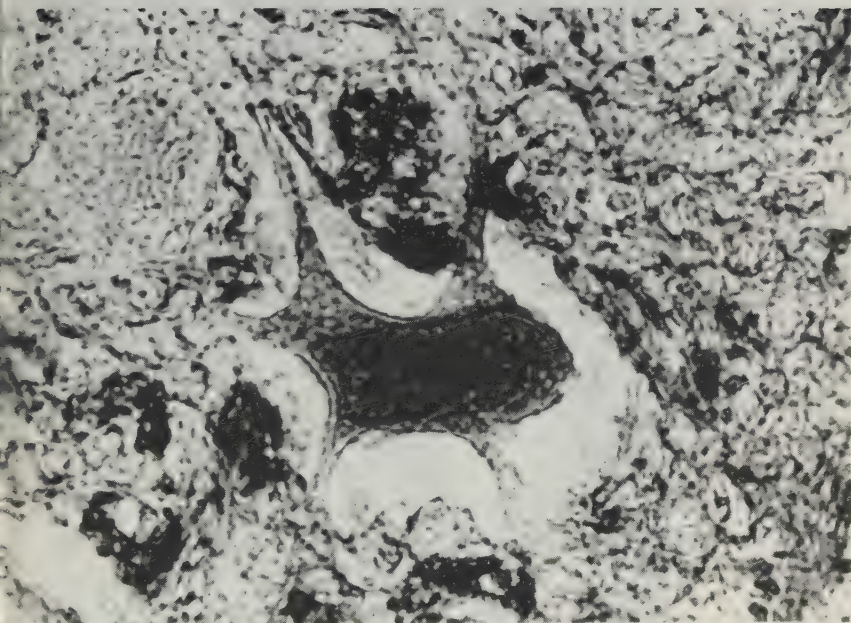
Abb. 26

Zellbild eines wahrscheinlich expiratorisch tätigen Neurons (dunkle Zelle an der unteren Bildrandmitte).

Rechts im Bild ein halbgetroffener E-Punkt, ebenso in der linken oberen Ecke ein teilerfaßter E-Punkt. Die hellen großen Zellen mit großem rundem Kern und scholliger NISSL-Substanz sind Nc.-ambiguus-Zellen.

Bildorientierung: Rechter Rand führt nach lateral, linker Rand nach medial, oberer Rand zur dorsalen, unterer Rand zur ventralen Medullenoberfläche.

Vergrößerung ca. 200fach



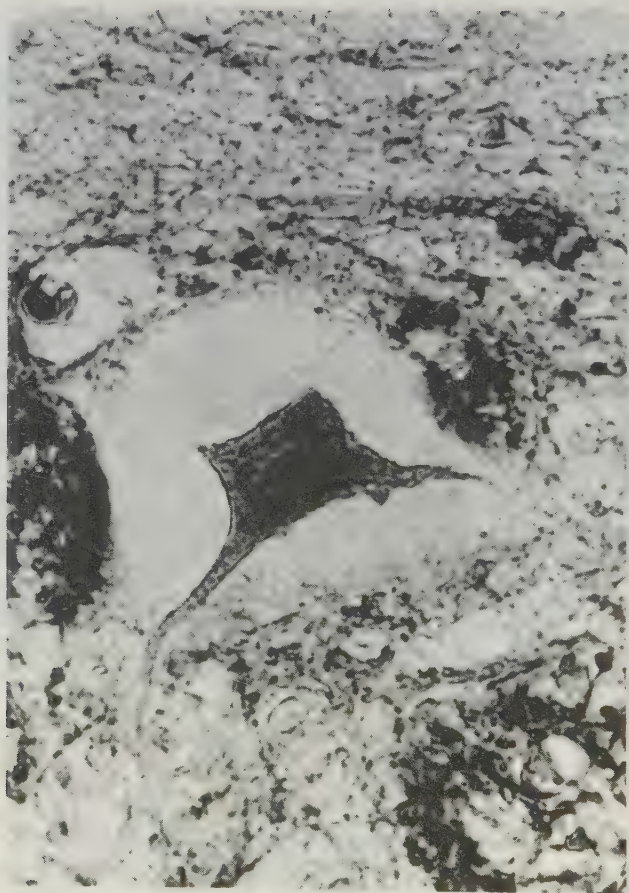
— 10 μ

Abb. 27

Zellbild eines wahrscheinlich expiratorisch tätigen Neurons
(vergrößert von Abb. 26).

Vergrößerung ca. 1000fach.

spezieller Färbeverfahren notwendig, die in dieser Arbeit nicht verwendet wurden, da diese spezielle Fragestellung außerhalb des eigentlichen Themas lag.



— 10 μ

Abb. 28

Zellbild eines wahrscheinlich expiratorisch tätigen Neurons.
Vergrößerung ca. 1000fach.

2. Inspiratorisches Gebiet

Es wurde schon erwähnt, daß inspiratorische Aktivität entweder allein oder des öfteren ventral der expiratorischen Aktivität zu finden war. Da die Fragestellung der vorliegenden Arbeit vorwiegend die Lokalisation des expiratorischen Gebietes war, wurde die Lage der inspiratorischen Aktivität nicht durch E-Punkte, sondern durch stereotaktische Koordinaten bzw. durch ihre Beziehung zu expiratorischen E-Punkten ermittelt.

a) Räumliche Lage

Die folgende Abb. 29 gibt die so ermittelte Lage der inspiratorischen Neurone wieder. Im Gegensatz zur Untersuchung der expiratorischen Population wurde hier keine systematische Abgrenzung durch "negative Lokalisation" vorgenommen, so daß dieses Bild nur zeigt, wo inspiratorische Aktivität gefunden wurde. Lücken und Grenzen dieser Punkte müssen also nicht echte Grenzen dieses inspiratorischen Gebietes anzeigen.

Abb. 29 (oben) gibt die Verteilung der inspiratorischen Befunde (meist inspiratorisch multiple Aktivität), projiziert auf die Oberfläche, wieder.

Abb. 29 (Mitte) zeigt die Ansicht von lateral her ("Sagittalansicht"), wobei zweierlei besonders auffällt:

- a) daß sich das caudale Ende nach dorsal zu wenden scheint,
- b) daß von der Höhe zwischen Obex und 1 mm caudal des Obex an die inspiratorische Aktivität sich in zwei "Arme" zu teilen scheint: Einer führt nach dorsal und einer nach ventral.

Abb. 29 (unten) gibt die Umrisse der abgeleiteten inspiratorischen Aktivitäten in der Querschnitts-

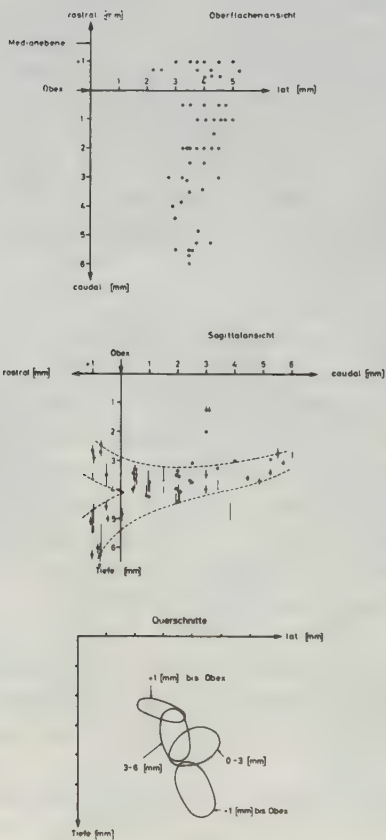


Abb. 29

Ansicht des inspiratorisch tätigen Gebiets.

Im Bild oben: Auf die Dorsalfläche der Medulla oblongata oberflächenprojizierte Einstichkanäle mit inspiratorischen Ableitbefunden.

Bildmitte: Ansicht von lateral in die Medulla oblongata ("Sa-

gittalansicht"). Die Punkte bezeichnen die zellnahe Ableitung von inspiratorischen Neuronen, die senkrechten Striche bedeuten Ableitung inspiratorischer Aktivität, vermessen im Sinne von "elektrischer Schichtdicke" (siehe dort).

Unten im Bild: Halbschematisierte Durchsicht durch das inspiratorische Gebiet im Querschnitt in craniocaudaler Richtung.

Erläuterungen siehe Text.

projektion für Querschnitte auf verschiedenen Höhen an, die im einzelnen in der Abbildung bezeichnet sind.

In Kombination mit der in Abb. 29 (Mitte) gezeichneten Teilung in einen dorsalen und einen nach ventral führenden Arm ergibt sich daraus, daß die inspiratorische Population sich in einen dorsomedialen und einen ventrolateralen Arm fortsetzt.

Die rostrale und caudale Begrenzung der inspiratorischen Ableitpunkte in vorliegendem Fall ist dadurch gegeben, daß nur innerhalb dieses Gebiets Ableitungen vorgenommen wurden. Es ist aber nach orientierenden Sondierungen sicher, daß das inspiratorische Gebiet sich zumindest nach rostral weiter fortsetzt.

b) Beziehungen zum expiratorischen Gebiet

Wie liegt die inspiratorische Population in Beziehung zu der expiratorischen Population? Gibt es eine Trennung oder vermischen sich beide Populationen? Wie stark ist die inspiratorische Schicht verglichen mit der expiratorischen Schicht? Abb. 30 gibt darüber schematisch Aufschluß.

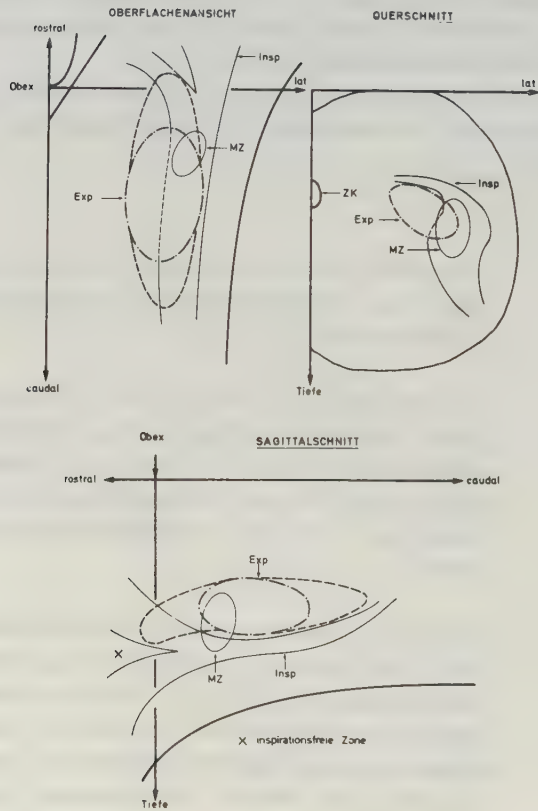


Abb. 30

Schema der relativen Lage des expiratorischen zum inspiratorischen Gebiet und zur Mischzone in drei räumlichen Ansichten (Oberflächenprojektion auf die Dorsalfläche der Medulla oblongata; Querschnittsansicht; Ansicht von lateral in die Medulla oblongata ("Sagittalansicht")).

Exp. = Exspiratorisches Gebiet; das gestrichelt-punktiert umrandete Ellipsoid grenzt die Hauptmasse der exspiratorisch tätigen Population ein, das große gestrichelt gezeichnete Ellipsoid bezieht den caudalen bzw. rostralen Streubereich der Punkte aus der exspiratorisch tätigen Population ein.
MZ = Mischzone. Insp. = Inspiratorisch tätiges Gebiet. ZK = Zentralkanal.

Das inspiratorische Gebiet unterlegt die laterale Hälfte des exspiratorischen Gebiets und erstreckt sich rostral darüber hinaus in der Weise, daß am caudalen Ende beide Populationen weniger weit voneinander entfernt liegen wie in Höhe des Zentrums der exspiratorischen Aktivität. Die rostralen Enden sind in ihrem Verlauf noch nicht systematisch weiterverfolgt, möglicherweise ergibt sich mit dem dorsomedialen inspiratorischen Arm ein Anschluß an das von v. BAUMGARTEN et al. (7, 8) lokalisierte inspiratorische Kerngebiet.

Auch ohne histologische Verifizierung kann auf Grund der experimentellen Befunde gesagt werden, daß sich die exspiratorische und die inspiratorische Population beim Hund nicht miteinander vermischen. Das gilt für den Bereich rostral und caudal der Mischzone (s.u.).

c) "Elektrische Schichtdicke"

Die inspiratorische "elektrische Schichtdicke" wurde nach dem - bei Beschreibung der exspiratorischen Schichtdicke - erläuterten Verfahren ermittelt und im Diagramm Abb. 31 dargestellt. Die Abbildung zeigt deutlich, daß die inspiratorische Schichtdicke im untersuchten Bereich von caudal nach rostral stark zunimmt, während die expira-

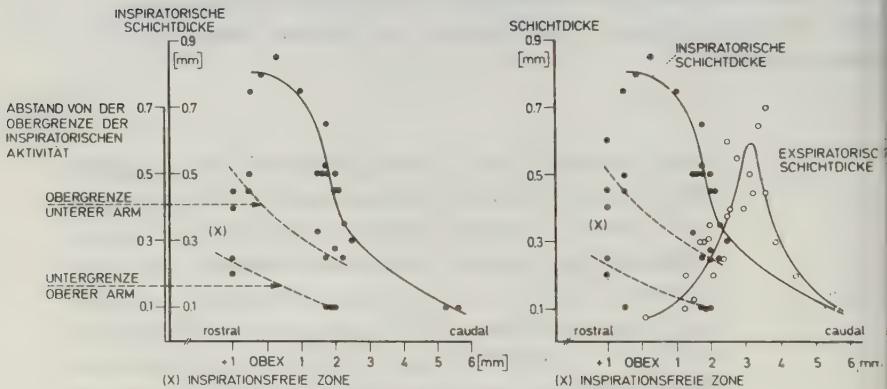


Abb. 31

Inspiratorische "elektrische Schichtdicke" (links im Bild) bzw. Abstand von der Obergrenze der inspiratorischen Aktivität zur Untergrenze des oberen Arms und zur Obergrenze des unteren Arms (siehe linke Skala im linken Bildabschnitt).

Verhältnis der inspiratorischen zur expiratorischen "elektrischen Schichtdicke" (rechte Bildhälfte).

Bilderläuterung wie in Abb. 23. Vgl. Text.

torische Schichtdicke im Bereich des stärksten Anstiegs der inspiratorischen Schichtdicke nach rostral zu bereits wieder stark abnimmt.

In Obexhöhe wurde diagrammatisch der Versuch unternommen, die stereotaktisch vermessenen verschiedenen Dicken des "unteren" und "oberen" Arms der inspiratorischen Population wiederzugeben. Der Bereich zwischen den gestrichelten Linien ist also nach den bisherigen experimentellen Erfahrungen inspiratorisch stumm. Diese "inspirationsfreie" Zone wurde mehrmals festgestellt.

Die Kurven der inspiratorischen und expiratorischen Schichtdicke wurden zum Vergleich im rechten Teil der Abb. 31 zusammen eingezeichnet.

3. Mischzone

a) Definition

Als Mischzone wurde das Gebiet bezeichnet, in dem sich keine eindeutige Trennung der expiratorisch von den inspiratorisch tätigen Neuronen bzw. Neuronengruppen erkennen ließ.

b) Räumliche Lage

Die Mischzone ist gut abgrenzbar und schließt sich an das rostrale Ende der expiratorischen Population an. Die stereotaktisch vermessenen Koordinaten sind: Ca. zwischen 1 mm bis 2 mm caudal des Obex, lateral von 3,5 mm bis 4,1 mm in einer Tiefe von 2,75 mm bis 4,5 mm im Mittel. Die Lage der Mischzone ist im Schema der Abb. 30 eingezeichnet und in Abb. 32 gesondert dargestellt.

c) Typische Ableitbefunde in der Mischzone

Die im rostrolateralen Anschluß an das expiratorische Gebiet liegende Mischzone gibt sich beim Einstich dadurch zu erkennen, daß statt der reinen expiratorischen Aktivität immer mehr ein Nebeneinander von verschiedenen Aktivitätsmustern

auftritt (Abb. 33 und 34). Die Reihenfolge der verschiedenen Aktivitätsmuster war dabei auch in dicht nebeneinanderliegenden Stichkanälen nicht identisch. Die Phasenzuordnung des Entladungsmusters relativ zum Atemzyklus war jedoch auch bei den Einzelneuronen innerhalb der Mischzone zeitlich konstant (vgl. Abb. 34).

Neben einem regellosen Durcheinander inspiratorischer und expiratorischer Neurone ist die Mischzone durch ein relativ häufiges Vorkommen von Übergangstypen (Abb. 4) und Neuronen mit atypischem Entladungsmuster (Abb. 35) bzw. atypischer Reaktion auf bestimmte Funktionsteste (z.B. Trachealtubusverschluß (Abb. 36)) charakterisiert.

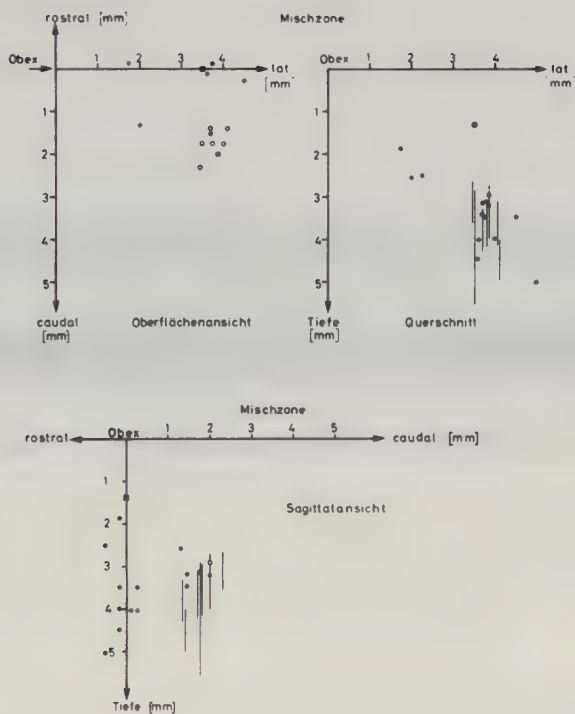
Einen typischen Befund beim senkrechten Durchfahren eines Stichkanals im Bereich der Mischzone gibt Abb. 37 wieder.

Die Neurone mit atypischem Entladungsmuster treten nach den bisherigen Befunden außer in der Mischzone noch in der rostralen Fortsetzung zur Mischzone und besonders in Höhe des Obex auf (vgl. Abb. 32).

Abb. 32 (auf S. 103)

Mischzone. Ansicht der Oberflächenprojektion auf die Medulla oblongata (links oben). Ansicht im Querschnitt (rechts oben) und Ansicht von lateral in die Medulla oblongata ("Sagittalan-sicht", unten) der Einstichkanäle in der Mischzone und Lage von Neuronen mit besonderem respiratorischem Entladungsmuster bzw. von Neuronen mit "Übergangsaktivität".

Einstichstellen bzw. Kanäle nach stereotaktischen Meßwerten, z.T. auf benachbarte, histologisch belegte expiratorische Ableitstellen korrigiert.



○ = Einstichstellen bzw. | = Kanäle mit für die Mischzone typischem Abwechseln expiratorischer und inspiratorischer Entladungsmuster (siehe Abb. 37).

● = Neurone mit besonderem Entladungsmuster bzw. mit "Übergangsaktivität"

■ = Neuron mit pulsrythmischer Aktivität

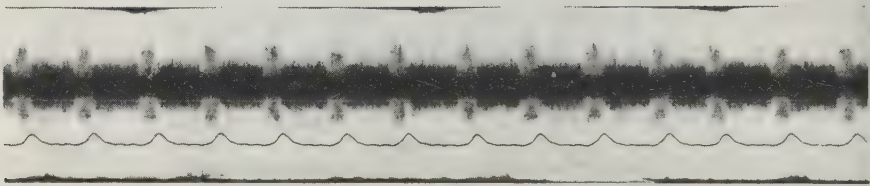


Abb. 33

Direktes Nebeneinander von neuronaler inspiratorischer und expiratorischer Aktivität in der Mischzone.

Sonstige Bilderklärung wie bei Abb. 1.

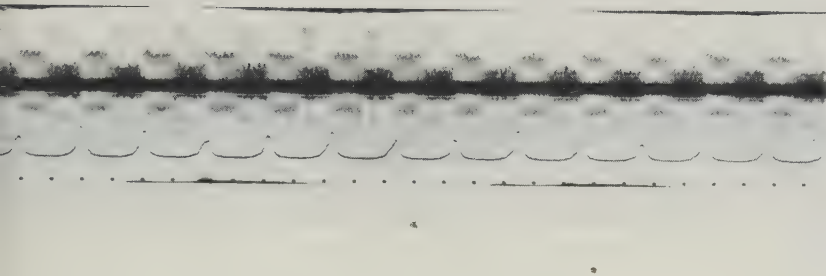


Abb. 34

Beispiel neuronaler Entladungsmuster aus der Mischzone.
Ein und dieselbe Elektrode leitet 3 verschiedene Aktivitätstypen ab:

- a) im Vordergrund (große Spikes eines Einzelneurons), Typ A6E1 ("spätexpiratorisches" Neuron)
- b) in mittlerer Entfernung zur Elektrode (mittelgroße Spikes eines Einzelneurons), Typ A3E6 ("frühexpiratorisches" Neuron)
- c) im Hintergrund (kleine Spikes multipler Aktivität), Typ A6E3 ("expiratorisch-inspiratorisches" Übergangsneuron).

Sonstige Bilderklärung wie bei Abb. 1.

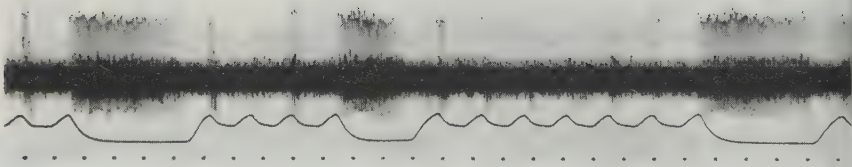


Abb. 35

Extrazellulär abgeleitete Aktivität eines expiratorischen Neurons mit besonderem Entladungsmuster und regelrechtem Verhalten bei inspiratorischem Trachealtubusverschluß (Daueraktivität ("Dauerfeuer"), dabei wannenförmiges Absinken der Atemregistrierung infolge intrathorakalen Überdrucks beim Trachealverschluß).

Weitere Bilderläuterung wie bei Abb. 1.

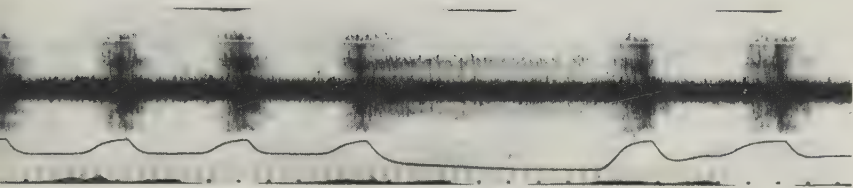


Abb. 36

Beispiel der extrazellulär abgeleiteten Aktivität respiratorisch tätiger Neurone mit Übergangsaktivität aus der rostralen Mischzone.

Als Funktionsprobe wurde der Trachealverschlußtest unternommen, worauf das Neuron mit der kleineren Amplitude mit Dauerentladung ("Dauerfeuer") antwortete, das Neuron mit der großen Amplitude hingegen schwieg.

Es kann sich hierbei nach der Nomenklatur von v. BAUMGARTEN und KANZOW um ein R_{α} -Neuron (phrenicussynchrone Entladung, die durch Lungendehnung gehemmt wird) und R_{β} -Neuron (inspiratorische Entladung, die durch Lungendehnung gefördert wird) han-

deln, wobei allerdings die Beziehung zur Atemphase atypisch wäre.

Der Phasenzuordnung nach könnte es sich auch um zentrale Vagus-einheiten handeln, wobei das eine Neuron (große Amplitude) von einer schnell adaptierenden Lungendehnungsafferenz, das andere (kleine Amplitude) von einer langsam adaptierenden Lungendehnungsafferenz aktiviert würde.

Typischer Befund beim dorsoventralen Vordringen der Elektrode in der Mischzone

<u>Tiefe mm</u>	<u>Befund</u>
2,3	Trigeminusaktivität
	keine Aktivität
2,75	geringe expiratorische multiple Aktivität
2,8	und expiratorisches Hintergrunds-Rauschen
2,95	inspiratorische Aktivität .
	expiratorische Aktivität neben früh-expi-
3,05	ratorischen Einzelneuronen
3,1	expiratorisches Einzelneuron (feuert 1 - 2mal
	pro Phase)
3,15	expiratorisches Hintergrunds-Rauschen neben
	inspiratorischem Hintergrunds-Rauschen
3,25	früh-inspiratorisches Einzelneuron neben mul-
	tipler inspiratorischer Aktivität
3,35	inspiratorisches Hintergrunds-Rauschen neben
	expiratorischem Hintergrunds-Rauschen
	inspiratorische Aktivität neben inspiratori-
3,75	ischem Hintergrunds-Rauschen
	atemrhythmisch keine Aktivität mehr

II. Funktionelle Ergebnisse

1. Entladungsmuster expiratorischer Neurone

Die expiratorisch tätigen Neurone entluden nicht uniform, sondern zeigen Differenzierungen in ihrem Entladungsmuster. Im einzelnen ergab sich bei der Auswertung der fotografischen Registrierungen folgende Klassifizierung der Neuronenaktivität:

a) Nach Salvendauer

b) Nach Frequenzverlauf in der Salve

aa) Mit weitgehend konstanter Frequenz (Abb. 38 oben)

bb) Mit langsam ansteigender, schnell abfallender Frequenz (Abb. 38 Mitte)

cc) Mit steil ansteigender, langsam abfallender Frequenz (Abb. 38 unten)

c) Nach Salvenbeginn

Bezüglich der Entladungsmuster expiratorisch tätiger Neurone, klassifiziert nach Frequenzverlauf in der Salve, werden damit Teilbefunde früherer Autoren (vgl. GESELL, MAGEE, BRICKER (1939)(26), NESLAND and PLUM (1965)(59)) bestätigt.

2. Beziehung zwischen Salvenbeginn expiratorischer Neurone und deren anatomischer Lage

Die expiratorische Neuronenaktivität konnte zum großen Teil auf Magnetband aufgezeichnet werden. Bei ihrer fotografischen Auswertung bestätigte sich die bekannte Tatsache, daß der Anfang einer expiratorischen Salve nicht regelmäßig exakt mit dem Beginn

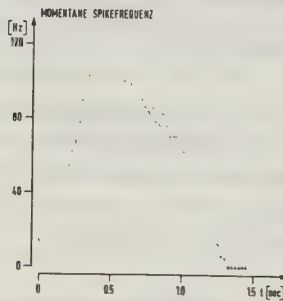
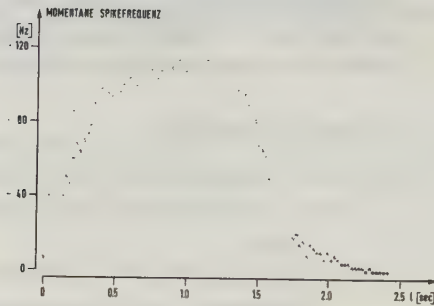
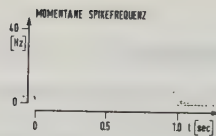


Abb. 38

Frequenzverlauf in der Salve dreier verschiedener Neurone. Oben im Bild: Neuron entlädt mit weitgehend konstanter Frequenz. Bildmitte: Neuron entlädt mit langsam ansteigender, schnell abfallender Frequenz.

Unten im Bild: Neuron entlädt mit schnell ansteigender, langsam abfallender Frequenz.

In der Ordinate ist der Kehrwert des momentanen Spikeabstandes (momentane Spikefrequenz) aufgetragen, die Abszisse bezeichnet die Zeitdauer der Entladung (vgl. KLÜSSENDORF und KOEPCHEN (36)).

der expiratorischen Atembewegung zusammenfällt.

Dementsprechend gibt es Neurone, die vor Beginn der Expirationsbewegung ("vorzeitig"), zusammen mit dem Beginn der Expirationsbewegung ("gleichzeitig") oder erst nach Beginn der Expirationsbewegung ("nachzeitig") ihre Salve beginnen. Es wurde nun Richtung und

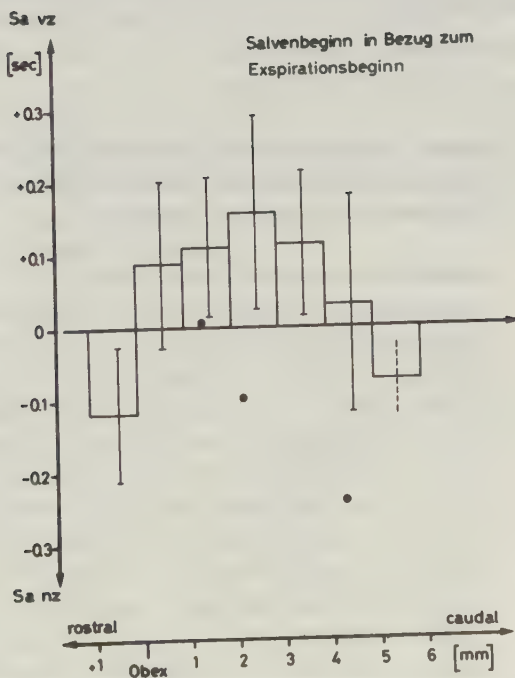


Abb. 39 (auf S. 111)

Salvenbeginn expiratorischer Neurone in zeitlichem Bezug zum mechanischen Expirationsbeginn und Zuordnung derselben zur Lokalisation in craniocaudaler Richtung.

Abszisse: Craniocaudaler Abstand vom Obex

Ordinate: Latenz zwischen Salvenbeginn und Expirationsbeginn

Sa vz = Salvenanfang vorzeitig

Sa nz = Salvenanfang nachzeitig

O = Salvenanfang gleichzeitig

Die drei Punkte bezeichnen die 3 neuronalen Aktivitäten, die aus den im Text aufgeführten Gründen nicht in die Auswertung einbezogen wurden.

Näheres siehe Text.

Ausmaß der zeitlichen Zuordnung von Salvenbeginn und Expirationsbeginn zur Lokalisation in craniocaudaler Richtung in Beziehung gesetzt.

Derartige zeitliche Zuordnungen aller gefilmten Entladungsmuster ergaben folgendes Verhalten (Abb. 39): Die nachzeitig entladenden Neurone befinden sich vorwiegend rostral bzw. wenig caudal des Obex und am caudalen Ende der expiratorischen Population, die vorzeitig feuernenden Neurone jedoch überwiegend im Zentrum der expiratorischen Population.

Die Lage der Meßpunkte legt die Vermutung nahe, daß sie einem parabelförmigen Verlauf gehorchen. Paßt man nun den Meßwerten eine Regressionsparabel nach der Methode der kleinsten Quadrate an, erhält man folgende Beziehung: $y = 0,21 + 9,028 x - 2,059 x^2$; wobei y die Zeit (in hundertstel sec) zwischen Inspirationsende und expiratorischem Salvenbeginn bezeichnet, und x den caudalen Abstand des Neurons

von Obex-Höhe (in mm) angibt. Die Annäherung der gefundenen Werte durch eine Parabel wurde mit Hilfe eines verkürzten χ^2 -Verfahrens statistisch geprüft. Die statistische Prüfung ergab, daß das Material noch nicht ausreichte, um das Ergebnis statistisch zu sichern ($P \approx 35\%$), da die Versuche ursprünglich nicht auf diese Fragestellung hin angelegt waren.

Die starke Streuung kann möglicherweise dadurch erklärt werden, daß in diesem Diagramm nur die craniocaudale Verteilung, nicht jedoch die mediolaterale, berücksichtigt wurde, da für die letztere zu wenig Punkte zur Verfügung standen. Einen Hinweis auf das Bestehen einer ähnlichen zeitlichen Zuordnung in mediolateraler Richtung bildet das Herausfallen von 3 Punkten, bei denen der Salvenanfang sehr viel später lag als es der craniocaudalen Verteilung nach zu erwarten wäre und die ganz weit am medialen Rand der Population lagen. Sie sind aus diesem Grunde nicht in die Streuungsberechnung der craniocaudalen Verteilung einbezogen worden.

3. "Trachealverschlußtest" und Succinylcholingabe

Da die Fragestellung der vorliegenden Untersuchung sich in erster Linie auf die Lokalisation der respiratorischen Neurone bezog, konnten nur wenige orientierende funktionelle Tests durchgeführt werden. Es stellte sich nämlich bereits im Beginn der Untersuchungen heraus, daß die lokalisatorische Abgrenzung ohne Zeitverlust durch funktionelle Untersuchungen in einem möglichst frühen Versuchsstadium durchgeführt werden muß, da sonst die auf S. 59 erwähnte "Schrumpfung" des expiratorischen Gebiets eintrat.

Das funktionelle Verhalten der Neurone wurde geprüft

- a) mit dem "Trachealverschlußtest" durch Zuhalten des Trachealtubus auf dem Gipfel der Inspiration; der

Trachealverschlußtest führt nicht zu einer Lungen-
dehnung über die normale Inspirationsendlage hin-
aus, da das Zuhalten des Trachealtubus auf Höhe
der Inspiration ein teilweises passives Entdehnen
des Brustkorbs nicht verhindern kann.

Fast alle untersuchten Neurone im Zentrum der ex-
spiratorischen Aktivität antworteten auf das in-
spiratorische Zuhalten des Trachealtubus mit Akti-
vierung im Sinne einer Verlängerung der Salve mit
oder ohne Steigerung der Entladungsfrequenz. Nur
3 von den etwa 100 untersuchten expiratorischen
Neuronen wurden beim Trachealverschlußtest gehemmt.
Diese lagen in Obexhöhe. Eines davon zeigt Abb. 40
in seinem Entladungsmuster.

Der Trachealverschlußtest wurde durchgeführt, um
mit einem schnell durchführbaren, einfachen Ver-
fahren eine Klassifizierung der Neurone in bezug
auf eine typische zentrale Reflexantwort zu erhal-
ten. Aus diesem Grunde wurden auch die Vagi in den
Experimenten nicht durchtrennt; die unter diesen
Umständen bestehende Möglichkeit, daß der Atem-
rhythmus in der zentralen Aktivität durch pulmo-
nale Afferenzen zustande kommt, kann durch den
"Succinyltest" ausgeschaltet werden.

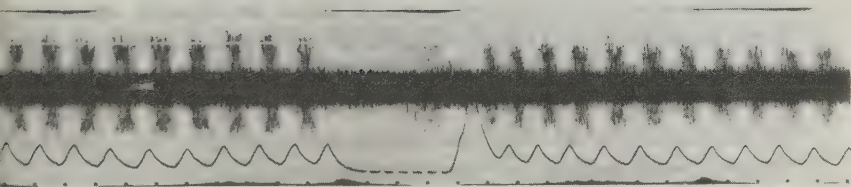
b) durch neuromuskuläre Blockade der Atemmechanik
mit Succinylcholin

Die Frage, ob es sich bei den abgeleiteten atem-
rhythmischen Salven um eine primäre zentrale Rhyth-
mizität handelte, wurde in einem Teil der exspi-
ratorischen Ableitungen durch neuromuskuläre Blok-
kade untersucht. In allen diesen Fällen waren nach
intravenöser Injektion von Succinylcholin und völ-
liger Lähmung der Atemmuskulatur die untersuchten
Neurone weiterhin rhythmisch tätig.

Abb. 40

Beispiel der extrazellulär abgeleiteten Aktivität expiratorisch tätiger Neurone in Obexnähe, die sich beim Trachealverschlußtest in atypischer Weise verhalten (sie werden bei der im Trachealverschlußtest erreichten Lungendehnung gehemmt).

Bilderklärung ansonsten wie bei Abb. 1.



F. Diskussion

=====

Diese Untersuchungen gingen u.a. von dem größeren Zusammenhang aus, funktionelle Verbindungen zwischen zentraler Atmungs- und Kreislaufinnervation neurophysiologisch zu ana-

lysieren. Dadurch sollten weitere Voraussetzungen geschaffen werden, um Probleme der Rhythmogenese und Reflexverarbeitung des zentralnervösen atmungssteuernden Apparates - und auch der gegenseitigen Beeinflussung von kreislauf- und atmungssteuernden nervösen Substraten - lösen zu können.

Der Zweck dieser Untersuchung war, das morphologische Substrat für das bulbäre Atemzentrum, speziell seinen expiratorischen Anteil, auch beim Hund präzise zu lokalisieren.

Es ging dabei nicht nur darum, das sog. Atemzentrum bzw. einen seiner Teile zu lokalisieren, sondern auch darum, die Frage zu lösen, ob die medullären Atemzentren beim Hund ebenso diffus organisiert sind wie das nur bei diesem Versuchstier genauer untersuchte funktionelle Kreislaufzentrum, das nach den bisherigen Vorstellungen keine definierte anatomische Abgrenzung besitzt, sondern mit anderen funktionellen Substraten dieses Hirnstammabschnittes verwoben ist (siehe z.B. LANGHORST (1968)(45)).

Im Zusammenhang mit der zentralen Atmungsregulation interessierte dabei besonders das expiratorisch tätige Substrat, da die Kenntnis seiner Funktion durch neuere Untersuchungen an Wichtigkeit gewinnt: Z.B. kann man anhand der Aktivität inspiratorischer Neurone nicht zwischen verschiedenen Typen von Reflexaktivierung oder -depression der Atmung unterscheiden, wie das mit Hilfe der expiratorischen Neuronentätigkeit möglich ist (KOEPPCHEN, KLÜSENDORF, PHILIPP (1972)(41)).

Bisher existierten m.W. in der physiologischen Literatur nur insgesamt 4 Arbeiten, die sich beim Hund in Ableitversuchen mit der Frage der Lage des "Atemzentrums" bzw. der Lage respiratorisch aktiver Neurone im Hirnstamm befassen. Es sind dies die Untersuchungen von GESELL, BRICKER und MAGEE (1935)(25), AMOROSO, BAINBRIDGE, BELL, LAWN und ROSENBERG (1951)(3), HUKUHARA, NAKAYAMA und OKADA (1954)(33) und schließlich aus jüngerer Zeit CARREGAL, WILLIAMS und BIRZIS (1967)(17).

Es besteht die Frage, worin die erheblichen Differenzen zwischen den eigenen Untersuchungsergebnissen und den in der Einleitung erwähnten Ergebnissen dieser Autoren begründet sind. Im wesentlichen müssen m.E. Differenzen in der Ableittechnik (1) und in der Lokalisationsmethode (2) für die differierenden Resultate verantwortlich gemacht werden.

Zu (1): Allgemein ist für artefaktfreie respiratorische Ableitungen eine Ableittechnik zu fordern, die die Schwierigkeit der bewegungsbedingten Potentialentstehung umgeht. Dieser Forderung entspricht voll die Technik der "reitenden" Elektroden (vgl. Methodik und (42)), die in der vorliegenden Untersuchung angewendet wurde.

Artefakte sind am Oszillographen zu erkennen an

1. gruppierten Mehrfachentladungen mit verschiedenen hohen Amplituden der Aktionspotentiale, wie sie für Verletzungspotentiale kennzeichnend sind,
2. hochfrequenten Entladungsfolgen ($F \approx 500$), wie sie bei unbeabsichtigter intrazellulärer Ableitung mit nachfolgendem Zelltod vorkommen,
3. mechanisch bedingtem störsynchronem An- und Absinken der Amplituden der Spikes,
4. der Tatsache, daß nach "Ablösen" der Elektrode (siehe Methodik) die mechanisch induzierten Spikes völlig verschwinden, im Gegensatz zu spontanen Aktionspotentialen, weil nun die Elektrode freistehend alle Hirnbewegungen mitmachen kann.

Gemäß diesen Kriterien erwies sich die Echtheit der Spikes bzw. wurden artifizielle Entladungen ausgeschlossen.

Die 4 genannten Autorengruppen haben dagegen alle mit "starren" Elektroden abgeleitet; ihre Ergebnisse unterliegen daher alle der Kritik, die gegen die Ergebnisse dieser Ableittechnik erhoben werden muß.

GESELL selbst räumt ein, daß seine Lokalisationen nur vorläufigen Charakter hätten und hauptsächlich ein Skelett der Struktur des Atemzentrums darstellten. Es ist mit Sicherheit anzunehmen, daß sehr viele der abgeleiteten und aufgezeichneten Potentiale nicht von spontan atemrhythmisch tätigen Neuronen stammen, sondern Ableitungsartefakte darstellen, die sich aus der atemsynchronen Verschiebung des Hirngewebes gegen die starre Elektrode erklären. Man beachte dazu die Amplitudenschwankungen in Originalbildern von GESELL.

Zu (2): Bezüglich des Lokalisationsverfahrens gelten ebenfalls grundsätzliche Vorbedingungen, die für eine genaue anatomische Lokalisation unentbehrlich sind. Es sind dies die Angabe negativer Ableitstellen und der histologische Nachweis der Position der ableitenden Elektrodenspitze, z.B. durch E-Punkt oder Farbmarkierung. Angabe negativer Ableitstellen präzisiert die notwendige Abgrenzung gegen benachbarte Strukturen und ermöglicht zu unterscheiden, ob es sich um benachbart liegende getrennte Neuronengruppen oder um eine geschlossene Population handelt. Die hier gewählte Art des histologischen Nachweises der Elektrodenspitze garantiert die Identifizierung der Ableitstelle am jeweiligen Ort der Elektrodenspitze.

Von den zitierten Autoren markierten GESELL et al. und CARREGAL et al. Ableitpunkte, AMOROSO et al. und HUKUHARA et al. jedoch nicht: GESELL setzte mit schwachem galvanischem Strom Läsionen von annähernd 0,5 mm Durchmesser im Gewebe, die also relativ zu den zu markierenden Strukturen sehr groß sind.

CARREGAL markierte abgeleitete respiratorische Neurone mit einer noch größeren Läsion von 1 - 2 mm pro Versuch durch Hochfrequenzstrom. Infolge der wenig

subtilen Methodik lassen CARREGAL's Lokalisationen keine differenzierten Ergebnisse erwarten, so daß auch seine Angaben sehr summarisch gehalten sind.

AMOROSO et al. lokalisierten stereotaktisch.

Aus der Arbeit von HUKUHARA ist leider nicht zu entnehmen, auf welcher Art von Lokalisationstechnik seine sehr definierten lokalisatorischen Angaben beruhen. Möglicherweise hat er sich an den Elektroden-gängen, wie in einem Originalbild von einem histologischen Schnitt sichtbar, orientiert.

Keiner der Autoren gab eine genaue Grenze der positiven Ableitstellen gegenüber der Lage negativer Ableitstellen an.

Es erhebt sich die Frage, welche funktionelle Rolle das eingegrenzte expiratorische Areal im Rahmen der zentralen Atmungsregulation oder auch anderer Systeme spielt.

Hierzu ist zunächst die Frage zu klären, ob es sich um Ableitungen von Nervenzellen oder von Fasern handelt. Wie bereits im methodischen Teil ausgeführt, ist bei den verwendeten Größen der Elektroden und der langen Dauer der Ableitung der gleichen Aktivität kein Zweifel, daß es sich um die Ableitung von Zellen handelt. Es besteht hier Übereinstimmung mit anderen Autoren, die ebenfalls mit diesen Elektroden gearbeitet haben (v. BAUMGARTEN et al., KOEPCHEN et al., LANGHORST u.a.).

Nur am caudalen und gelegentlich am rostralen Ende der expiratorischen Population konnten multiple expiratorische Aktivitäten beobachtet werden, die sich akustisch durch ein feines Knistern bereits deutlich von der Zellaktivität unterscheiden und deren Aktionspotentiale von kürzerer Dauer waren. Da zu erwarten bzw. auch schon nachgewiesen ist, daß an der expiratorisch tätigen Population Bahnen ihren Ausgang nehmen (z.B. NAKAYAMA, v. BAUMGARTEN (57)), muß es in

der Nähe solche Faseraktivitäten geben. Eine scharfe Abgrenzung zwischen beiden ist auch schon darum nicht zu erwarten, weil der Übergang vom Neuron zur Faser an verschiedenen Stellen der Population stattfinden muß und außerdem dieser Übergang am Einzelneuron ebenfalls ein kontinuierlicher sein kann, was deutlich wird, wenn man etwa das wahrscheinlich expiratorische Neuron der Abb. 25 betrachtet.

Mit dem Nachweis, daß es sich um Ableitung von Zellen handelt, ist auch sicher, daß es sich nicht einfach um absteigende expiratorische Bahnen von höher gelegenen Zentren, etwa im Sinne HUKUHARA's handeln kann. HUKUHARA ist der Meinung, daß medulläre und spinale respiratorische Spikes, wenn sie von Nervenzellen stammen, dann von solchen kommen, die "unzweifelhaft nicht mit Automatie ausgestattet sind".

Damit muß die Frage diskutiert werden, welche Rolle die expiratorische Population bei der Rhythmogenese der Atmung spielen könnte, ob es sich also um einen Teil eines primär rhythmisch tätigen bulbären Atemzentrums handelt oder nur um eine Relaisstation für efferente motorische expiratorische Innervationen.

Es gibt eine Reihe von Argumenten, die sehr stark dafür sprechen, daß es sich um einen Teil einer automatisch rhythmisch tätigen Struktur handelt, die eine wichtige Rolle bei der Rhythmogenese der Atmung spielt. Ältere Experimente mit Abtragung bzw. pharmakologischer Ausschaltung höhergelegener Strukturen haben gezeigt, daß auch die Medulla oblongata in der Lage ist, allein einen Atemrhythmus aufrecht zu erhalten. In dieser Richtung sprechen auch die Experimente von v. BAUMGARTEN und Mitarb. (8), die zeigen konnten, daß inspiratorische Substrate bei Querdurchtrennung des Hirnstamms wenige Millimeter oberhalb des Obex noch rhythmisch tätig waren; außerdem leiteten v. BAUMGARTEN, BALTHASAR und KOEPCHEN (8) und SALMOIRAGHI und v. BAUMGARTEN (61) sowohl

von inspiratorischen wie von expiratorischen Neuronen, die bei der Katze an analoger Stelle lagen, intrazelluläre Potentiale ab und fanden dabei Schwankungen des Membranpotentials, wie sie bei Schrittmacherzellen angetroffen werden.

Auch BURNS und SALMOIRAGHI (16) sind der Meinung, daß die in- und expiratorischen Substrate um den Obex herum für die primäre Rhythmogenese der Atmung verantwortlich sind.

Interessant ist in diesem Zusammenhang auch die Beobachtung des vorzeitigen, gleichzeitigen oder nachzeitigen Beginns der Salven in bezug auf den Expirationsbeginn, abhängig von der Lokalisation innerhalb des expiratorischen Substrates. Diese Beobachtung weist darauf hin, daß die Erregung im Zentrum der Population beginnt und sich zur Peripherie hin ausbreitet; dies würde gut mit der Vorstellung von BURNS und SALMOIRAGHI übereinstimmen, die die respiratorischen Populationen als positiv rückgekoppelte Neuronennetze mit Starterneuronen betrachten. Gestützt wird diese Annahme durch die Beobachtung, daß sich die neuronale expiratorische Aktivität bei Zustandsänderungen des inneren Milieus des Hundes (Hypoxie und Acidose bei Verschlechterung des Zustands, Vertiefung der Narkose) auf ein "Ursprungsgebiet" in der expiratorischen Populationsmitte "zurückzieht"; das kann als der Zustand gedeutet werden, wo die außerhalb des Zentrums liegenden respiratorisch tätigen Neurone vom Atemrhythmus nicht mehr erfaßt werden und nur die "Starterneurone" und die nächstliegenden expiratorischen Neurone rhythmisch tätig sind. Auffallenderweise war häufig auch in einem solchen Zustand die periphere Atmung regelmäßig und ihre Amplitude nicht merklich verändert.

Daß die Rhythmizität in dieser Struktur nicht durch Afferenzen in das Zentrum hineingetragen wird, ergibt sich aus der Tatsache, daß die Neurone bei neuromuskulärer Blockade weiter rhythmisch tätig bleiben.

Wenn demnach das hier beschriebene expiratorische Substrat wichtiger Teil der bulbären Atmungsautomatie ist, muß ge-

fragt werden, welche Rolle es in diesem Zusammenhang spielt. Auf Grund der hier vorgenommenen Lokalisation sind in der Zwischenzeit von KOEPCHEN, KLÜSSENDORF und PHILIPP (40), KLÜSSENDORF, PHILIPP, KOEPCHEN (37) und KOEPCHEN, KLÜSSENDORF, PHILIPP (41) im Zentrum der expiratorischen Population funktionelle Untersuchungen durchgeführt worden; diese führten zu dem generellen Ergebnis, daß die typischen Neurone im hier beschriebenen Bereich der multiplen Aktivität sowohl bei spontanen wie bei reflektorisch induzierten Veränderungen der Atmung (Wirkung von Narkose, von Blutgasen, von Reizung der Chemorezeptoren, Pressorezeptoren und Lungendehnungsafferenzen) in einheitlicher Weise reagieren. Sie wurden daher auch als "typische respiratorische Neurone" bezeichnet (KOEPCHEN, KLÜSSENDORF, PHILIPP (1972)(41)). Wichtig für die funktionelle Einordnung ist die Tatsache, daß die elektrische Reizung durch die Ableitelektrode im Zentrum der expiratorischen Population schon bei geringen Reizintensitäten zu expiratorischem Atemstillstand mit Verschwinden der Phrenicusaktivität, bei höheren Reizintensitäten zu forcierten Expirationen führt. Damit ist zu vermuten, daß diese Population sowohl für die Hemmung inspiratorischer Neurone im inspiratorisch-expiratorischen Wechselspiel bei der Rhythmogenese verantwortlich ist als auch für die Innervation spinaler expiratorischer Motoneurone. In dieses Bild paßt die Tatsache, daß umgekehrt bei Reizung in der inspiratorischen Population eine Hemmung im Verlauf der expiratorischen Salven eintrat (KOEPCHEN, KLÜSSENDORF (unveröffentlichte Ergebnisse)).

Auffallend ist auch die starke Beteiligung der expiratorischen Population an respiratorischen Reflexen; so werden die expiratorischen Neurone durch Afferenzen von den Chemorezeptoren gefördert (KOEPCHEN, KLÜSSENDORF, PHILIPP (40)), durch solche von den Pressorezeptoren gehemmt (KLÜSSENDORF, PHILIPP, KOEPCHEN (37)), während sie komplizierte zweiphasische Antworten auf Lungendehnung verschiedenen Grades zei-

gen (KOEPCHEN, KLÜSSENDORF, BILAN, SAPUNAROW, SOMMER (39)).

Ausschluß oder Einbeziehung von als atemrhythmisch aktiv erkannten nervösen Strukturen zum "Atemzentrum" wird neben anderen von WYSS (71) diskutiert. WYSS kritisiert an WOLDRING und DIRKEN (69), bei ACHARD und BUCHER (1), v. BAUMGARTEN (7) und anderen, daß positive Ableitstellen sich "auf laterale und dorsolaterale Gebiete, welche mit efferenten Strukturen wie z.B. dem Nc. ambiguus, sowie mit afferenten und vagalreflektorischen Mechanismen in näherer Beziehung stehen" konzentrieren und diese Neuronenaggregate für die Automatie des Atmungszentrums nicht "als primär verantwortlich" zu bezeichnen seien. Er zieht daraus den Schluß, daß zentrale respiratorische Potentiale aus der Medulla oblongata in allererster Linie auf ihren eventuell sekundär-motoneuralen Ursprung zu untersuchen sind, und daß nicht eher an die Möglichkeit der Aktivität primär-respiratorischer Substrate gedacht werden darf als die motoneurale Herkunft aus den genannten oder eventuell noch anderen motorischen Hirnnervenkernen mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen ist".

Da, wie beschrieben, ein Teil der lokalisierten expiratorischen Neurone im Bereich des Nc. ambiguus lag, ist es hier notwendig, sich mit diesem Argument von WYSS auseinanderzusetzen.

Zunächst spricht das oben erwähnte Ergebnis des Reizexperimentes im expiratorischen Substrat dagegen, daß es sich ausschließlich um Motoneurone des Nc. ambiguus handelt. Weder im spontanen Entladungsmuster in diesen Untersuchungen noch in den erwähnten anschließenden funktionellen Untersuchungen in diesem Gebiet ließ sich irgendein systematischer Unterschied zwischen den Neuronen im bzw. am Kerngebiet des Nc. ambiguus und den weiter entfernt davon in der Formatio reticularis liegenden Neuronen feststellen. Andererseits besteht kein Zweifel, daß vom Nc. ambiguus atemrhythmische

motoneuronale efferente Aktivitäten ihren Ausgang nehmen, wie sie z.B. im N. recurrens abgeleitet werden konnten (GREEN und NEIL (29)). Es ist sicher einzuräumen, daß einige von den abgeleiteten expiratorischen Neuronen im Gebiet des Nc. ambiguus solche motoneuronale Funktion besitzen können. Nicht zwingend scheint hingegen der Schluß von WYSS zu sein, daß solche in einem großen Komplex rhythmisch tätiger Zellen liegende Neurone nicht außerdem auch an der Rhythmogenese beteiligt sein könnten.

In diesem Zusammenhang muß darauf hingewiesen werden, daß auch die sehr wahrscheinlich an der Rhythmogenese beteiligten expiratorischen Neurone außerhalb des Nc. ambiguus in ihrer Zellcharakteristik Motoneuronen sehr ähneln (siehe Abb. 25 - 28), ebenso wie etwa Zellen des von v. BAUMGARTEN und Mitarb. (8) beschriebenen Nc. infrasolitarius.

Die oft diskutierte Frage, wieweit irgendwelche respiratorischen Neurone dem "Atemzentrum" zugehören, hängt natürlich von der Definition dessen ab, was man unter einem Atemzentrum versteht, d.h. ob darunter ausschließlich die primär rhythmuserzeugenden Substrate oder auch Zwischenneurone, afferente und efferente Umschaltkerne, verstanden werden. Im Zusammenhang dieser Untersuchung erscheint es nicht fruchtbar, in eine nähere Erörterung dieser Definitionsfragen einzutreten.

Während bisher in der Literatur entweder Vermischung in- und expiratorischer Neurone oder getrennte Lage von beiden beschrieben wurde, konnten in der vorliegenden Untersuchung sowohl geschlossene rein expiratorische und rein inspiratorische Gebiete voneinander getrennt lokalisiert werden als auch eine relativ gut lokalisierbare "Mischzone" mit Aktivitäten verschiedener Phasenzuordnungen. Ob die Mischzone als selbständige anatomische und funktionelle Einheit zu bewerten ist, kann auf Grund dieser Untersuchung noch nicht endgültig entschieden werden.

Besonders interessant daran ist, daß es sich hierbei nicht um eine bloße Vermischung inspiratorisch und expiratorisch tätiger Neurone handelt, sondern daß die Mischzone "Übergangsaktivität" beinhaltet, d.h. Salven, die nicht nur mit einer Atemphase korreliert sind, sondern die Grenzen der Atemphasen überschreiten. Außerdem kommen dort Neurone mit besonderem Entladungsmuster vor, z.B. u.a. ein expiratorisches Einzelneuron, das nur 1 - 2 Spikes pro Phase abgibt. Es besteht die Möglichkeit, daß Autoren, die keine Trennung zwischen in- und expiratorischen Lokalisationen angeben, vorwiegend in dieser Mischzone abgeleitet haben (z.B. BATSEL (5)).

"Übergangsaktivität" ("phase spanning expiratory-inspiratory and inspiratory-expiratory types") wurde von COHEN und WANG (18) vorwiegend im Ponsgebiet beschrieben. COHEN diskutiert eine - anhand sich unterscheidender Entladungstypen abgeleitete - Funktionsteilung zwischen Pons und Medulla. COHEN ist der Ansicht, daß die "phase spanning neurons" im Ponsgebiet die Aufgabe der Umschaltung von einer Atemphase zur anderen haben, daß dagegen die respiratorischen Neurone in der unteren Medulla oblongata wegen der Ähnlichkeit ihres Entladungsmusters mit den von inspiratorischen oder expiratorischen Motoneuronen mehr der Übertragung der Ateminnervation auf die Erfolgsorgane dienen.

Wenn nun in der vorliegenden Untersuchung Übergangsneurone ebenfalls häufig in der Gegend des Obex zwischen in- und expiratorischen Substraten gefunden werden, so könnte auch dieser Struktur mit der gleichen Berechtigung eine Funktion bei der Umschaltung der Atemphasen zugeschrieben werden, sodaß damit auch bereits in der unteren Medulla oblongata alle nach einer solchen Ansicht zur Rhythmogenese notwendigen Entladungstypen vorhanden wären.

Die Lokalisation der expiratorischen Population, wie sie

hier beim Hund erhalten wurde, stimmt gut überein mit den Befunden, wie sie erst kürzlich von MERRILL (1970)(54) und BIANCHI (1971)(11) an Katzen erhoben wurden. Es existieren hier also keine wesentlichen Speziesunterschiede, wie man auf Grund der bisherigen Ableitungen am Hund hätte annehmen können.

Darüber hinaus lassen die Befunde darauf schließen, daß die anatomische Lage und die morphologisch-funktionelle Organisation innerhalb der *Formatio reticularis*, wie sie am Beispiel der expiratorisch tätigen Neuronenpopulation im Hirnstamm des Hundes gezeigt werden konnte, sehr viel präziser ist als nach den meisten Angaben der bisherigen Literatur zu erwarten war. Hieraus kann vielleicht die Hoffnung abgeleitet werden, daß es mit genauer Lokalisationstechnik möglich sein wird, auch in der am Hund bereits begonnenen Erforschung der funktionellen Struktur der Kreislaufzentren zu präzisen morphologisch-funktionellen Korrelationen zu kommen. Dies wäre vor allem in Anbetracht der engen funktionellen Koppelung von zentraler Atem- und Kreislaufinnervation zu erwarten. Es sei hier an die atemsynchrone inspiratorische Verstärkung des Sympathicustonus und expiratorische Verstärkung des Vagustonus erinnert, sowie an die Tatsache, daß der Reflexdurchgang der pressorezeptorischen Reflexe in der Inspirationsphase schwächer, in der Expirationsphase stärker ist (43, 44). Bemerkenswert ist im Zusammenhang mit der hier gefundenen Lokalisation der expiratorischen Population in der Nachbarschaft des *Nc. ambiguus*, daß nach neueren Untersuchungen ein großer Teil der vagalen Herzzinnervation vom *Nc. ambiguus* seinen Ausgang nimmt (GUNN (29), KERR (35)). Wieweit es sich hierbei um eine zufällige anatomische Nachbarschaft oder um die morphologische Grundlage funktioneller Koppelungen handelt, ist im einzelnen noch nicht geklärt.

Es ist zu hoffen, daß die vorliegenden Lokalisationen dazu beitragen, als Grundlage für die Klärung solcher Fragestel-

lungen zu dienen, ebenso wie zur weiteren Analyse der zentralen Atmungsregulation.

G. Zusammenfassung

=====

1. In der Medulla oblongata von 21 Hunden (beiderlei Geschlechts, Körpergewicht 11 - 13 kg) wurde in 200 bilateralen Sondierungen mit glasisolierten 20 μ -Platindrahtelektroden ein Gebiet von 1 mm rostral bis 6 mm caudal des Obex und 1,5 mm bis 6 mm lateral der Medianlinie bis in Tiefen von 5 mm bis 6 mm systematisch stereotaktisch nach neuronaler expiratorischer Aktivität abgesucht.
2. Neuronale Aktivität aus expiratorisch positiven Ableitstellen, überwiegend expiratorisch multiple Aktivität, wurde funktionell analysiert, registriert und über die Elektrode mit einem Elektrokoagulationspunkt (E-Punkt) von 180 bis 260 μ Durchmesser markiert; die E-Punkte wurden in lückenlosen histologischen Serienquerschnitten in ihrer Lage vermessen.
3. Andere respiratorische Aktivität (inspiratorische neuronale Aktivität, Aktivität von Übergangs- und atemrhythmisch frequenzmodulierten Neuronen) oder nicht-respiratorische neuronale Aktivität wurde lagemäßig protokolliert, zum Teil funktionell analysiert und zum Teil auf histologisch gesicherte Ableitpunkte lokalisatorisch bezogen.
4. Aus der Summe der histologisch vermessenen E-Punkte ergab sich folgende Lage und Ausdehnung der expiratorisch tätigen Neuronenpopulation: Die Hauptmasse der expiratorisch tätigen Neurone erstreckte sich in craniocaudaler Richtung von ca. 1,5 mm bis 4,5 mm caudal des Obex in einer mediolateralen Ausdehnung von insgesamt 2 mm bis 4 mm und in einer Tiefe von insgesamt 2,5 mm bis 4 mm. Einzelne E-Punkte in craniocaudaler Richtung streuen noch bis 0,5 mm rostral bzw. 5,5 mm caudal des Obex. Es handelt sich dabei entweder um wenig multiple Aktivität oder um die Aktivität von Einzelneuronen. Lateral und medial, dorsal und

ventral der gefundenen Neuronenpopulation wurden keinerlei geschlossene expiratorisch tätige Neuronenanhäufungen gefunden, was durch systematische negative Ableitversuche in den genannten Bereichen belegt ist.

5. Die expiratorisch tätige Neuronenpopulation im unteren Hirnstamm ist gegen benachbarte Strukturen und gegen eine inspiratorisch tätige Neuronenpopulation (s. 7.) gut abgegrenzt. Die E-Punkte, die die expiratorisch tätige Neuronenpopulation markieren, liegen inmitten der *Formatio reticularis*, und zwar zur Hälfte in der unmittelbaren Umgebung des *Nc. ambiguus* oder in dessen Kerngebiet, zur anderen Hälfte außerhalb des *Nc. ambiguus*, hiervon überwiegend dorsomedial in der *Formatio reticularis*.
6. Die funktionell abgegrenzte Neuronenpopulation deckt sich mit keinem der bekannten Kerngebiete in dieser Region. Zellvergleich mit der analogen Stelle auf der Gegenseite des E-Punktes und Zellbetrachtung zwischen zwei E-Punkten erbrachte gehäuft Zellen von länglich-birnenförmigem Aussehen, dunkler Anfärbung, mittelfeiner NISSL-Substanz und zentralem Kern, oder Zellen von mittelgroßer, ovoid-polygonaler Form, hellerer Anfärbung, mittelgrobscholliger NISSL-Substanz und zentralem Kern. Es wird vermutet, daß es sich dabei um die gesuchten expiratorischen Neurone handelt.
7. Eine inspiratorisch tätige Neuronenpopulation (die nicht systematisch lokalisatorisch erforscht und abgegrenzt wurde) liegt ventral der expiratorischen Neuronenpopulation; dabei unterlegt sie die laterale Hälfte des expiratorischen Gebiets und teilt sich rostral in Obexhöhe in einen dorsomedialen und einen ventrolateralen Arm. Inspiratorisches und expiratorisches Gebiet vermischen sich nicht miteinander, mit Ausnahme einer rostral und caudal gelegenen sog. Mischzone (s. 8.).

8. Eine Mischzone, d.h. ein Gebiet ohne eindeutige Trennung expiratorisch und inspiratorisch tätiger Neurone bzw. Neuronengruppen, schließt sich an das rostrale Ende der expiratorischen Population an und ist gut abgrenzbar. Sie liegt etwa zwischen 1 mm bis 2 mm caudal des Obex, lateral von 3,5 mm bis 4,1 mm in einer Tiefe von im Mittel 2,75 mm bis 4,5 mm. Sie zeichnet sich neben einem regellosen Nebeneinander von inspiratorischer und expiratorischer neuronaler Aktivität durch ein relativ häufiges Vorkommen von Übergangstypen und Neuronen mit atypischem Entladungsmuster bzw. atypischer Reaktion beim Trachealverschlußtest aus.
9. Es konnte eine Beziehung zwischen der Lage von expiratorisch tätigen Neuronen in craniocaudaler Richtung und deren Salvenbeginn relativ zum Beginn der Expirationsbewegung gefunden werden: Nachzeitig entladende Neurone befinden sich vorwiegend rostral und wenig caudal des Obex und am caudalen Ende der expiratorischen Population, vorzeitig feuernde Neurone überwiegend im Zentrum der expiratorischen Population. Es wird daraus die Hypothese einer Erregungsentstehung der expiratorischen Entladungssalve im Zentrum der Population abgeleitet.
10. Es wurde das funktionelle Verhalten der expiratorischen Neurone mit dem "Trachealverschlußtest" (Verschluß des Trachealtubus auf dem Gipfel der Inspiration) und durch neuromuskuläre Blockade der Atemmechanik mit Succinylcholin geprüft. Im Trachealverschlußtest antworteten fast alle untersuchten Neurone im Zentrum der expiratorischen Aktivität mit Aktivierung im Sinne einer Verlängerung der Salve mit oder ohne Steigerung der Entladungsfrequenz. Von den etwa 100 untersuchten expiratorischen Neuronen wurden nur 3 Neurone in Obexnähe bei diesem Test gehemmt. Testversuche mit völliger Lähmung der Atemmuskulatur durch intravenöse Gabe von Succinylcholin ergaben, daß in dem

eingegrenzten expiratorischen Gebiet die untersuchten Neurone weiterhin rhythmisch tätig waren.



Lebenslauf

Meinen Eltern, Anton und Amalie Philipp, wurde ich am 16. März 1945 als erstes Kind in Kolbermoor, Kreis Bad Aibling/Obb., geboren. Ich besuchte von 1951 - 55 die Volksschule Lenggries, Kreis Bad Tölz, wechselte danach in die Oberrealschule zu Bad Tölz über, wo ich 1964 das Abitur absolvierte. Anschließend wurde ich für 1 Jahr zur Luftwaffe in die Bundeswehr eingezogen, während der Zeit ich in einer Sanitätseinheit das Examen zum staatlich anerkannten Krankenpfleger ablegte. Im WS 1965/66 nahm ich das Studium der Medizin an der Universität München auf, bestand dort nach dem 5. Semester das Physikum und wechselte im WS 1969/70 an die Freie Universität Berlin. An dieser Universität beendete ich am 20. Juli 1971 mein Medizinstudium mit dem Staatsexamen. Am 10. August 1971 heiratete ich meine Frau Irmengard Maria, geb. Ertl. Meine Pflichtzeiten als Medizinalassistent leistete ich am Physiologischen Institut der Freien Universität Berlin und an der Inneren Abteilung des Klinikums Steglitz der Freien Universität Berlin ab und bin in gleicher Tätigkeit z. Zt. an der Chirurgischen Abteilung des Klinikums Westend der Freien Universität Berlin beschäftigt.

Herrn Prof. Dr. Koepchen danke ich für die Überlassung des Themas, für seine freundliche Anleitung und Führung und für seine stete Bereitschaft zur Diskussion.

Herrn Bauer und Frau Seller (beide Physiologisches Institut der Universität München) danke ich für wertvolle Assistenz beim Experimentieren bzw. für die Mühe bei der Erstellung der histologischen Präparate.

Meinen besonderen Dank richte ich an Herrn Dipl.Ing. Klüßendorf, der sich von Anfang an für alle meine Probleme interessierte und sich selbstlos für die technische Assistenz zur Verfügung stellte.

